Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 3 114 165,51 €
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2022

INCLUANT LE RAPPORT DE GESTION

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

SOMMAIRE

1 Déclaration de la personne responsable du rapport financier annuel 2022 3

2 Rapport de gestion 4

2.1 INFORMATIONS ECONOMIQUES 4
2.2 INFORMATIONS FINANCIERES 10
2.3 INFORMATIONS JURIDIQUES 33
2.4 AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION 39
ANNEXES AU RAPPORT DE GESTION 42
Annexe 1 – Informations sur la Société 42
Annexe 2 – Risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée 98
Annexe 3 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices 150
Annexe 4 - Rapport sur le gouvernement d'entreprise 151

3 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 167

4 Comptes annuels de la société Biophytis SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 227

5 Vérification des informations financières 263

A. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2022 263
B. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2022 267

1 DECLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2022

Paris, le 18 avril 2023,

« 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 2022

Dans un contexte économique et financier difficile, l'exercice 2022 a été avant tout marqué par nos progrès importants réalisés dans le projet COVA et notre étude clinique de phase 2-3 évaluant Sarconeos (BIO101) dans le traitement de l'insuffisance respiratoire liée à la COVID-19. Les résultats finaux positifs de cette étude qui montrent une réduction du risque d'insuffisance respiratoire ou de décès précoce statistiquement significative à hauteur de 44%, démontrant le potentiel thérapeutique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement des cas sévères de COVID-19 permet à la Société de rentrer dans une nouvelle ère.

2.1.1.1 Faits marquants de l'exercice

Programmes cliniques :

a/ Etude COVA de phase 2-3 avec Sarconeos (BIO101) dans le risque d'insuffisance respiratoire liées à la COVID-19

Pour rappel, le programme clinique COVA (identifiant clinicaltrials.gov : NCT04472728) était une étude internationale, multicentrique en double aveugle, contrôlée contre placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties. Cette étude de phase 2-3 évaluait 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.

Devant l'évolution de la pandémie, la Société avait décidé en avril 2022 de mettre fin au recrutement des patients après de 237ème patient inclus. Elle a ensuite utilisé la majorité de ses ressources pour terminer cette étude et rapporter les résultats. Des résultats prémiminaires très prometteurs ont été communiqués en septembre 2022, puis des résultats post-hoc en novembre 2022 avant de publier les résultats finaux en février 2023.

Les résultats finaux positifs de cette étude montrent une réduction du risque d'insuffisance respiratoire ou de décès précoce statistiquement significative à hauteur de 44%, démontrant le potentiel thérapeutique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement des cas sévères de COVID-19.

Fort de ces résultat, Biophytis a initié les principales démarches réglementaires pour permettre le déploiement en 2023 de Sarconeos (BIO101) auprès des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère et présentant un risque d'insuffisance respiratoire et de décès. La stratégie pour donner accès à Sarconeos (BIO101) le plus rapidement possible consiste à déposer des demandes de programmes d'accès précoce en France et au Brésil, tout en déposant des demandes d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMC) en Europe et d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) aux États-Unis.

b/ L'étude SARA de phase 3 avec Sarconeos (BIO101) dans la Sarcopénie :

Des discussions stratégiques ont eu lieu tout au long de 2022 avec la FDA, dans le cadre d'un type C et avec l'EMA dans le cadre d'un avis scientifique ,pour mieux définir la population et affiner l'indication proposées, et le développement d'autres informations et données qui nous aideront à préparer les idonnées sur la chimie, la fabrication et le contrôle à soumettre, ainsi que les informations non réglementaires. En utilisant des preuves récentes de la littérature et à la suite de discussions avec des experts externes clés dans l'indication de la sarcopénie, un nouveau programme de phase 3 a été conçu utilisant l'incapacité de mobilité majeure (MMD) comme critère d'évaluation principal, considéré comme le plus précoce de la cascade de résultats liés à la santé. de chutes, d'hospitalisation, d'institutionnalisation et de décès. Il est prévu de soumettre le protocole de phase 3 à la FDA et en Belgique dans le cadre de la réglementation européenne en 2023.

c/ Le programme MYODA 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 d'une première étude MYODA. Cependant, en raison de la crise de la COVID-19 et de ses conséquences sur nos capacités opérationnelles, l'étude MYODA avait été repoussée. Nous avons en 2022 revu en profondeur le protocole et proposons une étude de phase 1/2 pour les patients DMD non-ambulatoires avec signes de détérioration de la fonction respiratoire. Nous comptons soumettre ce nouveau protocole aux autorités compétentes au deuxième semestre 2023.

Gouvernance de la Société :

L'Assemblée Générale Mixte a été convoquée le 13 mai 2022. 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 21 juin 2022.

Lors de l'Assemblée Générale Mixte du 21 juin 2022, les actionnaires ont approuvé l'ensemble des résolutions proposées par le Conseil d'Administration de la Société, 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 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 sa potentielle efficacité, la deuxième partie de l'année 2021 et le début de 2022 ont été marqués 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 des nouveaux variants dont Omnicron. Prenant en compte ce nouvel environnement la Société a décidé en avril 2022 d'arrêter le recrutement dans cette étude.

Programme SARA

La Société est la première société au monde à proposer une étude de Phase 3 dans la sarcopénie. Elle est donc confrontée aux problèmes inhérents aux pionniers qui nécessitent de nombreuses interactions avec les autorités réglementaires en Europe (EMA) et aux Etats-Unis (FDA), ces autorités n'étant pas toujours alignées sur certains sujets. Définir un essai qui pourrait répondre aux demandes de ces deux autorités est toujours un challenge et prend beaucoup de temps.

Programme MYODA

La crise de la COVID-19 a significativement impacté le démarrage de l'étude MYODA, qui est désormais reporté en 2023 dans le cadre d'un essai redessiné.

2.1.1.3 Moyens mis en œuvre

Financement :

La Société a utilisé au cours de 2022 le contrat mis en place avec Atlas à hauteur de 10 millions d'euros.

2.1.1.4 Activité en matière de Recherche

En 2022, les activités de Recherche de la Société ont été marquées notamment par :

a) Les publications

• En janvier 2022 : Publication dans une revue à comité de lecture du mécanisme d'action de BIO101 (20-hydroxyecdysone), notamment sa capacité à activer le récepteur MAS.
Lafont R., Serova M., Didry-Barca B., Raynal S., Guibout L., Dinan L., S. Veillet, Latil M., Dioh W., Dilda P.J. (2022). 20-Hydroxyecdysone activates the protective arm of the RAAS via the MAS receptor. J. Mol. Endocrinol. 68, 77-87

• En mai 2022 : Publication dans une revue à comité de l'analyse par résonnance magnétique nucléaire de certains isomères de la norbixine.
Bertho G., Oumezziane I.E., Caradeuc C., Guibout L., Balducci C., Dinan L., Dilda P.J., Camelo S., Lafont R., Giraud N. (2022). Structural Analysis of Unstable Norbixin Isomers Guided by Pure-Shift Nuclear Magnetic Resonance. Magn. Reson. Chem. 60(5):504-514

b) Les présentations

• En mars 2022 : Présentation orale à la 2e conférence Geroscience décrivant les effets de BIO101 lors de l'essai clinique SARA.
Tourette C., Dioh W., Margalef C., Azbekyan A., Lafont R., Dilda P., Mariani J., Del Signore S., Agus S., Van Maanen R., Veillet S. (2022). Biophytis BIO101 in Sarcopenia: results of the Phase 2 SARA-INT study. 2nd Geroscience Conference, Mar 24-25th, Toulouse, France.

• En avril 2022 : Présentation orale à la conférence internationale ICSFR décrivant les effets de BIO101 lors de l'essai clinique SARA.
Tourette C., Dioh W., Margalef C., Azbekyan A., Rabut S., Dupont P., Lafont R., Dilda P., Mariani J., Agus S., Van Maanen R., Veillet S. (2022). Biophytis BIO101 in Sarcopenia: Results of the SARA Program. ICFSR 2022, Apr 20th – 22nd Boston, MA

• En juin 2022 : Présentation orale à la 15e conférence internationale SCWD décrivant les effets de BIO101 lors de l'essai clinique SARA.
Tourette C., Dioh W., Margalef C., Azbekyan A., Rabut S., Dupont P., Lafont R., Dilda P., Mariani J., Agus S., Van Maanen R., Veillet S. (2022). BIO101 in age-related sarcopenia: Results of the SARA program. Oral presentation at 15th SCWD international conference, June 24th-26th, Lisbon, Portugal

• En juin 2022 : Présentation orale à la conférence Cure SMA décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Combination of BIO101 with antisense oligonucleotide therapy demonstrates synergistic beneficial effects in severe SMA-like mice. Cure SMA, Annual Research & Clinical Care Meeting, Anaheim, USA

• En juillet 2022 : Présentation orale à la 17e conférence internationale ICNMD décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Combination of antisense oligonucleotide therapy with BIO101 demonstrates synergistic beneficial

effects in severe SMA-like mice. 17th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD), Brussels, Belgium

• En septembre 2022 : Présentation orale à la 7e conférence internationale MYOLOGY décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Combination of BIO101 with antisense oligonucleotide therapy demonstrates synergistic beneficial effects in severe SMA-like mice. 7th International Myology Congress, Nice, France

• En octobre 2022 : Présentation orale à la 27e conférence internationale World Muscle Society (WMS) décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Combination of BIO101 with antisense oligonucleotide therapy demonstrates synergistic beneficial effects in severe SMA-like mice. 27th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS), Halifax, Canada

• En octobre 2022 : Présentation orale à la 3e conférence internationale SMA Europe décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Synergistic beneficial effects of BIO101 in combination with antisense oligonucleotide therapy in severe SMA-like mice. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, Barcelona, Spain

• En novembre 2022 : Présentation orale aux 19e journées de la société française de myologie décrivant les effets de BIO101 en combinaison avec un oligonucléotide anti-sens dans un modèle d'amyotrophie spinale infantile.
Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P.J., Latil M., Biondi O. (2022). Combination of antisense oligonucleotide therapy with BIO101 demonstrates synergistic beneficial effects in severe SMA-like mice. 19th Days of the French Society of Myology (JSFM), Toulouse, 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., Dilda P., Veillet S. (2022). Phytoecdysones for their use in the treatment of inflammatory respiratory diseases. (date de priorité 23 décembre 2022). FR2214426.

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

Conversions ORNANEs - Contrats ATLAS

Conversions Atlas post 31/12/2022	***Date***	***Bonds***	***Actions créées***	***Montant (€)***
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	03/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	05/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	12/01/2023	4	2 433 090	100 000
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	30/01/2023	4	2 551 020	100 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 40 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*40*	27 247 956	1 000 000
- 16 ORNANEs ATLAS tr 2	06/02/2023	*16*	10 899 182	400 000
- 22 ORNANEs ATLAS tr 2	30/03/2023	*22*	12 941 176	550 000
Au 17 avril 2023		***112***	***73 058 691***	***2 800 000***

Depuis le 31 décembre 2022, la Société a procédé aux conversions de 112 obligations convertibles dans le cadre de la Tranche 2 du Contrat Atlas 2021 pour un montant total de 2 800 milliers d'euros. Les opérations ont donné lieu à la création de 73 058 691 actions nouvelles de la Société.

Litige avec Negma Group Ltd

La Cour d'appel de Paris a :

- confirmé le jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021 (la Société a déjà exécuté l'intégralité du jugement en 2021) ;

- condamné Biophytis à payer à Negma 75.000 euros au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

A ce titre, une provision de 75 000 euros a été comptabilisé dans l'état de situation financière consolidée au 31 décembre 2022.

Réduction du capital social

Lors de l'Assemblée Générale Mixte du 17 avril 2023, par la première résolution, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration à procéder à une réduction de capital motivée par des pertes par voie de réduction de la valeur nominale des actions.

En conséquence, la valeur nominale de l'action ordinaire est passée de 0,20 € à 0,01 €, sur décision du Conseil d'administration du 17 avril 2023. Le capital social s'élève donc à 3 114 165,51 € contre 62 283 310,20 € avant réduction de capital social.

2.1.4 Évolution prévisible et perspectives d'avenir

2.1.4.1 Pour ce qui concerne les programmes en cours

- Pour Sarconeos (BIO101) dans les formes sévères de la COVID-19, projet COVA

La Société a initié le processus réglementaire avec dans un premier temps une demande d'accès précoce en France initiée au mois de mars dans le cadre d'une réunion de pré-dépôt avec la Haute Autorité de Santé. La Société prévoit de déposer cette demande au deuxième trimestre 2023 avec l'objectif d'obtenir l'autorisation d'accès précoce en France au deuxième semestre de cette année. En parallèle, nous poursuivons la ré-initiation de l'accès précoce au Brésil et la préparation de la demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en raison de l'urgence sanitaire en Europe et aux Etats-Unis que nous prévoyons de soumettre en 2023.

- Pour l'étude SARA dans la Sarcopénie

Nous avons continué à échanger avec la FDA et L'EMA, dans le cadre d'un avis scientifique, tout au long de 2022. Cela nous a permis de faire évoluer le dessin de l'étude de Phase 3. Nous prévoyons maintenant de soumettre ce nouveau protocole aux autorités réglementaires au deuxième semestre 2023.

- Pour l'étude MYODA dans la Myopathie de Duchenne

Après la réception d'une lettre d'«*autorisation de procéder* » (IND - Investigational New Drug) de la part de la FDA (États-Unis) en décembre 2019, Biophytis a reçu en mars 2021 l'autorisation de l'AFMPS belge de poursuivre son étude clinique Sarconeos (BIO101) chez des patients non ambulatoires atteints de DMD. Cependant, en raison de la crise de la COVID-19 et de ses conséquences sur nos capacités opérationnelles, l'étude MYODA avait été repoussée. Nous avons revu en profondeur le protocole et proposons une étude de phase 1/2 pour les patients DMD non-ambulatoires avec signes de détérioration de la fonction respiratoire. Nous comptons soumettre ce nouveau protocole aux autorités compétentes au deuxième semestre 2023.

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 2022, la situation financière de la Société a évolué comme suit :

- les capitaux propres consolidés de la Société s'élèvent à (1 911) K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 contre 5 803 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 ;
- la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élève à 11 053 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 contre 23 926 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 ;
- les placements financiers liquides présentés en actifs financiers courants s'élèvent à 237 K€ au 31 décembre 2022 contre 0 K€ au 31 décembre 2021.
- les dettes financières s'élèvent à 14 540 K€ (égal à (761)% aux capitaux propres) pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 18 877 K€ (égal à 325 % aux capitaux propres) pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

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	31/12/2021 12 mois (retraité) (1)	31/12/2022 12 mois
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		**-**	**-**
Frais de recherche et développement, net	16.1	(19 665)	(16 034)
Frais généraux et administratifs	16.2	(7 150)	(7 237)
Résultat opérationnel		**(26 815)**	**(23 272)**
Charges financières		(2 517)	(2 564)
Produits financiers		24	983
Variation de la juste valeur du dérivé passif		(1 856)	637
Résultat financier	17	**(4 349)**	**(944)**
Résultat avant impôts		**(31 164)**	**(24 216)**
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		**(31 164)**	**(24 216)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis		*(31 163)*	*(24 216)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle		*(1)*	-
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)		118 282 679	174 839 276
Résultat de base par action (€/action)	19	**(0,26)**	**(0,14)**
Résultat dilué par action (€/action)	19	**(0,26)**	**(0,14)**

(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	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
ACTIF			
Brevets et logiciels	3	2 757	2 655
Immobilisations corporelles	4	563	584
Autres actifs financiers non courants	5, 9	186	173
Total actifs non courants		**3 506**	**3 411**
Autres créances et charges constatées d'avance	7, 9	6 536	6 934
Autres actifs financiers courants	6	904	590
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8, 9	23 926	11 053
Total actifs courants		**31 366**	**18 576**
TOTAL ACTIF		**34 872**	**21 987**
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	10	27 191	47 660
Primes d'émission et d'apport	10	27 781	(1 588)
Actions propres	10	(51)	(21)
Ecarts de conversion		(73)	(25)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(17 850)	(23 689)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(31 163)	(24 216)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		**5 835**	**(1 879)**
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(32)	(32)
Total capitaux propres		**5 803**	**(1 911)**
Passifs			
Engagements envers le personnel	13	205	183
Dettes financières non courantes	9, 12	5 518	4 367
Dérivés passifs non courants	12	536	-
Total passifs non courants		**6 259**	**4 551**
Dettes financières courantes	9, 12	12 037	10 213
Provision	14		75
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	9, 15.1	7 606	6 940
Dettes fiscales et sociales	15.2	1 998	1 780
Dérivés passifs courants	12	788	13
Autres créditeurs et dettes diverses	15.3	381	328
Total passifs courants		**22 810**	**19 348**
TOTAL PASSIF		**34 872**	**21 987**

(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	31/12/2021 12 mois (retraité) (1)	31/12/2022 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		**(31 164)**	(24 216)
Elimination des amortissements des immobilisations	3, 4	311	484
Dotations aux provisions, nettes des reprises (1)	13, 14	39	(89)
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	11	3 422	5 567
Intérêts financiers bruts versés		562	1 853
Etalement de la perte différée	12.2	54	-
Variation de la juste valeur du dérivé	12.2	1 856	(637)
Intérêts sur comptes de placement		(4)	-
Indemnités financières nets Negma (1)	12.2	1 675	(1 000)
Actualisation des avances	12.1	397	22
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	12.2	68	364
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		**(22 785)**	**(17 652)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		**1 010**	**(1 335)**
Augmentation (diminution) des Autres actifs financiers non courants		(2)	-
Augmentation (diminution) des autres créances		1,297	(398)
(Augmentation) diminution des dettes fournisseurs et comptes rattachés		380	(665)
(Augmentation) diminution des dettes fiscales et sociales		(552)	(219)
(Augmentation) diminution des autres créditeurs et dettes diverses		(113)	(53)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**(23 795)**	**(18 988)**
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(344)	(141)
Intérêts sur compte de placement		4	-
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants & non courants (2)	6	-	
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants		12 500	110
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers non courants		-	14
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**12 160**	**(17)**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital	10	16 584	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	10	(2 099)	-
Indemnités Negma net reçues	12	(1 675)	1 000
Souscription de BSA	11	-	
Exercice de BSA et BSPCE	11	742	6
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	12	3 011	1 834
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	12	(2 252)	(3 450)
Encaissement/ Remboursement d'avances remboursables	12.1	121	(220)
Encaissement de subventions			204
Intérêts financiers bruts versés		(562)	(662)
Conversion ayant générée une sortie de trésorerie	12.2	(910)	-
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	12.2	20 484	9 510
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	12.2	(3 550)	(1 844)
Remboursement des emprunts obligataires convertibles	12.2	-	
Frais sur émission d'emprunts obligataires	12.2	(125)	-
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	12.3	(54)	(244)
Variation des concours bancaires courants		-	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		**29 715**	**6 134**
Incidences des variations des cours de devises		(1)	(3)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		**18 079**	**(12 873)**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		5 847	23 936
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		23 926	11 053

(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)	**31/12/2021**	**31/12/2022**
Charges de personnel	(4 392)	(6 179)
Autres achats et charges externes	(19 345)	(12 991)
Divers	(264)	(285)
Frais de recherche et développement	**(24 001)**	**(19 455)**
Crédit d'impôt recherche	4 080	3 413
Subventions	256	7
Subventions	**4 336**	**3 420**
Frais de recherche et développement, nets	**(19 665)**	**(16 034)**

Les frais de personnel, y compris les paiements fondés sur des actions pour les ingénieurs et le personnel de recherche, se sont élevés à (4 392) K€ et (6 179) K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022, respectivement. L'augmentation des charges de personnel en 2022 par rapport à 2021 est liée à l'année pleine des recrutements en cours d'année 2021, au renforcement du service réglementaire dans le cadre de l'étude clinique COVA et aux charges relatives au paiement fondé sur des actions pour (3 281) K€ en 2022 contre (2 125) K€ en 2021.

Les achats et charges externes liés à notre activité de recherche se sont élevés à (19 345) K€ et (13 016) K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022, respectivement. La diminution des achats et charges externes liés à nos études et frais de recherche est principalement liée à la fin de notre étude de Phase 2-3 COVA ainsi qu'aux coûts des réunions préliminaires avec les instances publiques réglementaires dans le cadre de la poursuite de notre étude post 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 l auprès des autorités réglementaires.

Nous avons bénéficié du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) depuis notre constitution. Le CIR s'est élevé à 4 080 K€ et 3 274 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022, respectivement. En décembre 2021 et 2022, une partie des créances CIR 2021 et 2022 ont été préfinancées par le FONDS COMMUN DE TITRISATION PREDIREC INNOVATION avec NEFTYS CONSEIL SARL comme arrangeur, ou NEFTYS. Le montant des créances préfinancées par NEFTYS s'élevées à 3 450K€ pour le CIR 2021 et 2 167 K€ pour le CIR 2022 au 31 décembre 2021 et 2022, respectivement.

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. Aucune dépense supplémentaire n'a été dépensé sur l'exercice 2022.
Aucune subvention n'a été reçue au cours de l'exercice 2022.

Frais généraux et administratifs

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Charges de personnel	(3 107)	(4 110)
Autres achats et charges externes	(3 991)	(2 928)
Divers	(52)	(199)
Frais généraux et administratifs	**(7 150)**	**(7 237)**

Les frais de personnel de la direction générale et du personnel administratif, incluant les paiements fondés sur des actions, s'élèvent à (4 110) K€ sur l'exercice 2022 contre (3 107) K€ sur l'exercice 2021. Cette augmentation s'explique par le remplacement du personnel Finance et par l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées en 2020, 2021 et 2022.

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, d'honoraires juridiques, et d'honoraires ressources humaines. Ces dépenses passent de (3 991) K€ en 2021 à (2 945) K€ en 2022. Cela est dû à la diminution des coûts juridiques, ressources humaines et consulting financiers.

○ Résultat financier

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/20212
Intérêts financiers des emprunts obligataires convertibles et non convertibles et coût amorti des emprunts obligataires non convertibles (2)	(545)	(1 597)
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles (2)	(1 856)	637
Autres charges financières	166	(31)
Indemnité financière Negma	(1 695)	990
Frais de mise en place emprunt obligataire convertibles	(125)	(820)
Produits financiers nets liés à la restitution des pénalités par Negma	20	-
Autres produits financiers	4	(17)
Dotations aux provisions pour risque dans le cadre du litige Negma	-	(75)
(Pertes) et gains de change	14	(31)
Total produits et charges financiers	**(4 349)**	**(944)**

(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 (944) K€ au 31 décembre 2022 contre (4 349) K€ au 31 décembre 2021.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2022, 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 ATLAS pour (675) K€ et (ii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour 1 312 K€.

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 1 307 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 (150) K€.
Le 16 juillet 2021, la Cour de justice de Paris a assigné à Biophytis une astreinte de 1 500 K€ au profit de Negma Group Ltd, suite à un jugement du Tribunal de commerce de Paris.
Le 8 septembre 2022, la cour d'appel de Paris a cassé partiellement le jugement du juge de l'exécution du tribunal de Paris. Negma Group Ltd a été condamnée à restituer à Biophytis la somme de 1 000 K€. Cette indemnité a été comptabilisée en produit financier.

Contrat d'ORNANE 2020 avec ATLAS

En avril 2020, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible de 24 M€ avec ATLAS (le « Contrat ATLAS 2020 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO101). 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.

En 2020, 330 obligations convertibles (valeur nominale de 25 K€ chacune) ont été converties et les 30 obligations restantes ont été remboursées en numéraire. Au 31 décembre 2020, il n'y avait pas d'obligations convertibles en circulation émises à ATLAS.

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 un huitième de 3 M€.

Au 31 décembre 2022, toutes les obligations convertibles avaient été converties. Conformément au Contrat ATLAS 2020, toutes les ORNANE ont été délivrées à 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 M€ (8 tranches d'une valeur nominale de 4 M€ chacune) avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles. Au 31 décembre 2021, aucune obligation convertible n'a été émise dans le cadre de ce contrat. Au 31 décembre 2022, la Société a tiré 10 M€ sur la ligne de crédit 2021 avec ATLAS.

Au cours des exercices clos les 31 décembre 2022 et 31 décembre 2021, la Société a comptabilisé en charges financières des variations de juste valeur des obligations convertibles émises à Atlas pour (675) K€ et (3 017) K€, respectivement.

Contrat de financement avec Kreos

Conformément à la norme IFRS 9, la composante dette non convertible liée au contrat de financement Kreos 2018 est évaluée selon la méthode du coût amorti, qui est nulle au 31 décembre 2022 et s'élève à 0,9 million d'euros au 31 décembre 2021.

Le 19 novembre 2021, la Société a conclu un « *venture loan agreement* » avec Kreos correspondant à un accord-cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant maximum de 10 M€ par l'émission de 7,75 M€ de titres non convertibles (« Obligations Simples »), l'émission de 2,25 M€ d'obligations convertibles (« Obligations Convertibles ») et l'émission de bons de souscription d'actions Biophytis. L'émission de la première tranche est conditionnée à la souscription des bons de souscription précédemment mentionnés.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 M€ (A), 3,0 M€ (B), 2,5 M€ (C) et 2,0 M€ (D). Les deux premières tranches (A et B) ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021 et la troisième tranche (C) limitée à 677 K€ a été tirée au 31 décembre 2021. Les deux premières Tranche (A et

B) comprennent des Obligations Simples pour un montant nominal de 3 250 K€ et des Obligations Convertibles pour 2 250 K€.

La Société a déterminé que, conformément aux normes IFRS9 et IAS 32, les options de conversion des obligations convertibles et des bons de souscription sont des instruments dérivés qui sont comptabilisées en tant que passifs financiers.

Le montant de trésorerie de 5 M€ reçu le 19 novembre 2021 (hors frais de transaction) correspond à la juste valeur estimée des instruments mis en place à la date de tirage des fonds : dettes financières pour les tranches A et B pour (4,3) M€ (convertibles et non convertibles), des dérivés passifs pour les primes reçues sur les options vendues pour (1,2) M€ (464 K€ pour les options de conversion et 710 K€ pour les BSA émis), et une compensation financière de 48 K€ pour les BSA 2018 rachetés par Biophytis à KREOS.

Concernant la troisième tranche (C) de l'emprunt obligataire simple émis en décembre 2021 pour 677 K€, les conditions de tirage étant remplies hors du cadre du contrat, la société a analysé le tirage de la troisième tranche (C) comme un nouveau contrat d'emprunt , avec Kreos Capital VI UK. A ce titre, la troisième tranche (C) est comptabilisée pour sa juste valeur au bilan, estimée sur la base du taux de financement déduit du financement Kreos VI. La valeur d'entrée du passif de la Tranche C conduit à comptabiliser un *day one gain* de 98 K€. Compte tenu de la nature non observable du taux du marché, le gain du premier jour est reporté au bilan de la Société et comptabilisé en passifs financiers.

Les instruments présentés en dettes financières sont comptabilisés au coût amorti, sur la base d'un taux d'intérêt effectif moyen de 26,37 % pour les tranches non convertibles et de 22,85 % pour les tranches convertibles.

Les instruments présentés comme dérivés sont comptabilisés à la juste valeur, les variations de juste valeur étant enregistrées en résultat. La juste valeur est estimée à l'aide d'un modèle de valorisation binomial pour les obligations convertibles et d'un modèle de valorisation Black Scholes pour les BSA.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, la Société a comptabilisé (1 425) K€ ((545) K€ en 2021) de charges d'intérêts et de coûts amortis liés aux contrats de prêt Kreos.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, la variation de juste valeur des instruments dérivés liés à l'option de conversion et des bons de souscription s'est élevée à 1 312 K€.

o Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2022 de déficits fiscaux pour :

- 150 896 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 25%.

- 1 338 K€ pour la filiale américaine dont :
  - 963 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.

o 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.

	31/12/2021 (retraité) (1)	**31/12/2022**
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	118 282 679	174 839 276
Résultat net de l'exercice	(31,164)	(24 216)
Résultat de base par action (€/action)	**(0,26)**	**(0,14)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,26)**	**(0,14)**

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

2.2.1.2 Analyse du bilan

o Actifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Immobilisations incorporelles	2 757	2 655
Immobilisations corporelles	563	584
Autres actifs financiers non courants	186	155
Total actifs non courants	**3 506**	**3 394**

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

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, 2021 et en 2022 auprès de Stanislas Veillet pour respectivement 630 K€, 450K€ , 270K€ et 90 K€.

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 et du droit d'utilisation relatif au siège de la Société d'une valeur nette de 223 K€ au 31 décembre 2022 contre 444K€ au 31 décembre 2021.

Les autres actifs financiers non courants sont constitués principalement 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 2021 auprès de Kreos pour 104 K€ au 31 décembre 2021 et 164 K€ au 31 décembre 2022.

o Actifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Autres créances	6 536	6 934
Autre actifs financiers courants	904	554
Trésorerie et équivalents de trésorerie	23 926	11 053
Total actifs courants	**31 366**	**18 541**

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

Les autres créances incluent principalement :

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€.
- Des charges constatées d'avance relatives aux prestations de recherches fournies par un prestataire externe pour un montant de 1 418 K€.

En 2022 :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 3 274 K€.
- La TVA déductible et les crédits de TVA et une subvention à recevoir pour un total de 956 K€.
- Des charges constatées d'avance relatives aux prestations de recherches fournies par un prestataire externe pour un montant de 1 574 K€.
- Des avoirs non reçus ainsi que des fournisseurs débiteurs pour 488 K€.

Les autres actifs financiers courants comprennent :

- Une retenue de garantie liée au préfinancement du CIR auprès de NEFTYS pour 317 K€ au 31 décembre 2022 contre 584 K€ au 31 décembre 2021 ;
- Un dépôt de garantie de 320 K€ au 31 décembre 2021, lié à l'emprunt Kreos souscrit en 2018.
- Un dépôt à terme pour d'un montant de 237 K€ au 31 décembre 2022

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%.

Au 31 décembre 2022, 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 1 000 K€ avec une échéance au 8 janvier 2023, rémunéré au taux de 0,8%
- Un dépôt à terme de 4 000 K€ avec une échéance au 29 janvier 2023, rémunéré au taux de 0,8%.

○ Capitaux propres

(montants en milliers d'euros)	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Capital	27 191	47 660
Primes d'émission et d'apport	27 781	(1 588)
Actions propres	(51)	(21)
Ecarts de conversion	(73)	(25)
Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis	(17 850)	(23 646)
Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis	(31 163)	(24 259)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	**5 835**	**(1 879)**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(32)	(32)
Total capitaux propres	**5 803**	**(1 911)**

(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 47 659 528,60 € au 31 décembre 2022. Il est divisé en 238 297 642 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2022 :

Suite à l'exercice des bons de souscription et la conversion d'obligations au cours de la période, le capital social a été augmenté de 20 469 K€ par l'émission de 102 343 985 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de (9 621) K€.

○ Passifs non courants

(montants en milliers d'euros)	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Engagements envers le personnel	205	183
Dettes financières non courantes	5 518	4 350
Dérivés passifs non courants	536	-
Total passifs non courants	**6 259**	**4 533**

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

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)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Avances remboursables	906	664
Emprunts obligataires non convertibles	2 740	1 704
Emprunts obligataires convertibles	1 647	1 792
Dettes sur obligations locatives non courantes	225	190
Dérivés passifs non courants	536	-
Dettes financières non courantes	**6 054**	**4 350**

(1) Se référer à la section 3 note 2.22 « 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.

o Passifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Dettes financières courantes	12 036	10 177
Provisions	-	75
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 606	6 940
Dettes fiscales et sociales	1 998	1 780
Dérivés passifs courants	788	13
Autres créditeurs et dettes diverses	381	328
Total passifs courants	**22 810**	**19 313**

(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)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Avances remboursables	377	418
Emprunts obligataires non convertibles	1 524	981
Emprunts obligataires convertibles	6 627	6 462
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	3 287	2 035
Dette sur obligations locatives courantes	221	280
Dérivés passifs courants	788	13
Dettes financières courantes	**12 824**	**10 190**

(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 2021 et 2022 mais présentent une évolution différente en fonction de leur nature (recherche et développement, frais généraux et administratifs) :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Fournisseurs – recherche et développement	6 669	5 250
Fournisseurs – frais généraux et administratifs	937	1 690
Total dettes fournisseurs	**7 606**	**6 940**

En 2022, la baisse de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est principalement due à la fin de la phase 2-3 du projet COVA, fin qui engendre une réduction progressive des dépenses liées aux essais cliniques.
L'augmentation des dettes fournisseurs envers les fournisseurs de frais généraux et administratifs est principalement due aux honoraires comptables et d'audit et aux coûts de recrutement.

Au 31 décembre 2020, 2021 et 2022, 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, le 15 septembre 2021 et 25 avril 2022. Cette contribution est comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition des droits.

2.2.2.1 Résultats de la société Biophytis SA

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Produits d'exploitation	257	190
Charges d'exploitation	(28 738)	(21 740)
Résultat d'exploitation	(28 481)	(21 690)
Résultat financier	(5 867)	(591)
Résultat exceptionnel	807	9
Impôt sur les sociétés	4 080	3 274
Résultat net	**(29 460)**	**(18 859)**

Les produits d'exploitation s'élèvent à 190 K€ au 31 décembre 2022 et sont en baisse par rapport à l'exercice précédent et correspondent principalement à la reprise sur provisions de la contribution patronale relative à l'émission des actions gratuites.

Les charges d'exploitation s'élèvent à 21 740 K€ au 31 décembre 2022 contre 28 738 K€ au 31 décembre 2021 soit une baisse de 6 998 K€ s'expliquant essentiellement par :

- une diminution des autres achats et charges externes en lien avec :
  - la réduction des dépenses liées à la fin de l'étude de phase 2-3 COVA et aux faibles coûts préliminaires dans le cadre de la poursuite de l'étude post phase 2 SARA-INT .
  - La réduction des coûts juridiques, des prestations RH et des honoraires des consultants financiers.
  - La stabilité des primes d'assurance relatifs à la double cotation.

Le résultat financier s'élève à (452) K€ au 31 décembre 2022 contre (5 867) K€ au 31 décembre 2021 soit une amélioration de 5 415 K€ s'expliquant principalement par la combinaison des facteurs suivants :

- la constatation d'un produit financier de 1 000 K€ liés à la restitution des pénalités par Negma ;
- la constatation en 2021 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€ ;

Le résultat exceptionnel 2022 est de 9 K€ contre 807 K€ en 2021.

Après prise en compte d'un crédit d'impôt recherche de 3 364 K€, le résultat net s'établit à (18 859) K€ au 31 décembre 2022 contre (29 460) K€ au 31 décembre 2021.

2.2.2.2 Activité des filiales

o 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 25 K€ sur 2022 contre 444 K€ sur 2021.

Le résultat net de la société Biophytis Inc. est une perte de 139 K€ au 31 décembre 2022 contre un résultat à l'équilibre au 31 décembre 2021. 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.

o Instituto Biophytis Do Brasil

Précédemment mise en sommeil, la 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 183 K€ sur 2022 contre 103 K€ sur 2021.

Le résultat net de Instituto Biophytis Do Brasil s'élève ainsi à une perte de (13) K€ au 31 décembre 2022 contre une perte de 3 K€ au 31 décembre 2021. 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€.
2020	10 000	Placement privé d'un montant de 10M€ par l'émission de 21.276.596 actions nouvelles au prix unitaire de 0,47€.
2020	680	Conversion de 68 ORNANES détenues par Negma
2020	8 250	Conversion de 330 ORNANES détenues par Atlas
2020	1 315	Exercice de 4 554 586 BSA$_{2020}$, 315.569 BSPCE$_{2019-1}$
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

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2021	742	Exercice de 1 122 695 BSA_{2020}, 35 739 $BSPCE_{2019-1}$, 17 870 $BSPCE_{2019-2}$, 74 346 $BSPCE_{2020-1}$, 37 173 $BSPCE_{2020-2}$
2021	3 619	Emission de 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma
2022	18 638	Conversion de 396 ORNANES détenues par Atlas
2022	5	Exercice de 22 902 BSA_{2020}, et 2 152 $BSPCE_{2019-1}$
Total	**135 294**	

(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)	31/12/2021	31/12/2022
Crédit d'impôt recherche	4 080	3 274

En Décembre 2022, une partie des créances liées au CIR 2022 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 3 274 K€ au 31 décembre 2022

2.2.3.3 Financement par avances remboursables et subventions

o 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 2024.

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 2022, cette subvention était comptabilisée en tant que produit constaté d'avance pour 178 K€ puisque la société a engagé, au 31 décembre 2022, 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 2021	**59**	**495**	**400**	**400**	**1 354**
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	(60)	(165)	-	-	(225)
Subventions	-	-	-	-	-
Charges financières	1	13	8	7	29
Autres	-	(19)	(23)	(34)	(76)
Au 31 décembre 2022	**-**	**324**	**385**	**373**	**1 083**

o 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. Au 31 décembre 2022, aucune dépense de recherche et développement n'a été engagée. Par conséquent, aucune subvention supplémentaire n'a été comptabilisée.

2.2.3.4 Financement par emprunts

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 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 7**		**Tranche 8**	
ATLAS 2020	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2022**	**A l'émission (19/12/2021)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,74 €	-	0,44 €	-
Volatilité	46%	-	59%	-
Taux sans risqué	-0,68%	-	-0,78%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 518**	**-**	**3 646**	**-**

Au 31 décembre 2022, l'ensemble des obligations convertibles émises au profit d'Atlas dans le cadre de ce contrat ont été converties.

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 M€ (8 tranches d'une valeur nominale de 4 M€ 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 M€ peut être tiré par Biophytis sur les trois prochaines années, sans engagement, au travers de huit tranches successives de 4 M€ 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.

Au 31 décembre 2022, la Société a procédé à l'émission de 360 ORNANE (première et deuxième tranches) pour un montant total de 8 M€ puis la moitié de la troisième tranche pour 2 M€ dans le cadre du Contrat ATLAS 2021.

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.

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 2021	**A l'émission (05/04/2021)**	**31/12/2022**	**A l'émission (21/06/2022)**	**31/12/2022**	**A l'émission (20/10/2022)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	160	-	160	148	80	80
Cours action	0,23 €	-	0,10 €	0,05 €	0,10 €	0,05 €
Volatilité	70%	-	70,00%	65,00%	70,00%	65,00%
Taux sans risque	0,54%	-	1,82%	3,58%	0,54%	3,39%
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**4 000**	-	**4 000**	4 066	**2 000**	2 396

Au 31 décembre 2022, la totalité des ORNANE Tranche 1 ont été converties et 12 ORNANE de la Tranche 2.

Emprunt obligataire convertible et non-convertible KREOS

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.

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 du financement hybride KREOS 2018

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 Au 31/12/2022, le financement est intégralement remboursé.

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 M€ en obligations non convertibles (« Straight bonds ») , d'émission de 2,25 M€ en obligations convertibles (« Convertible bonds »), et d'émission de bons de souscription d'actions de la Société, conditionnant l'émission de la première tranche du contrat.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 M€ (A), 3,0 M€ (B), 2,5 M€ (C) et 2,0 M€ (D). Les deux premières tranches (A et B) ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche (C) limitée à 677 milliers d'euros a été tirée au le 31 décembre 2021 et la dernière tranche (D) n'a pas été tirée par la Société. Les tranches A et B comportent une portion non convertible ("straight bonds") pour un nominal de 3 259 milliers d'euros, et une portion convertible pour 2 250 milliers d'euros.

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 € (sauf si la Société a payé des dividendes). Les options de conversion sont exerçables à tout moment, jusqu'au 31 décembre 2024.

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 représentant 90% des intérêts que la Société aurait dû acquitter sur la durée restante de la tranche concernée.

Selon les termes contractuels des obligations convertibles, en cas de conversion en actions de l'obligation convertible, Kreos devra payer à la Société un montant égal à 10% du total des intérêts payés par la Société. En cas de conversion partielle à cette date, le montant sera réduit en conséquence.

Conformément au contrat de financement conclu avec KREOS, la Société a émis au profit de Kreos Capital 2 218 293 BSA donnant le droit de souscrire à des actions ordinaires nouvelles de la Société, 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. La valeur de rachat des BSA 2018 par la Société est estimée à (26) milliers d'euros, réglés lors du tirage des premières tranches du contrat 2021.

En cas d'exercice des BSA 2021, Kreos a la possibilité de limiter le montant de trésorerie versé à la Société au titre des actions souscrites, en contrepartie du renoncement d'une portion des BSA qu'il détient ("option de renonciation"), La prime de renonciation est calculée par différence entre le VWAP (« Volume-weighted average price ») sur 30 jours des actions, et le prix d'exercice des BSA.

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 la capacité de la société et de ses 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 du financement hybride KREOS 2021

L'analyse des caractéristiques du contrat hybride selon les critères IFRS9 et IAS32 a conduit à la nécessité de comptabiliser les options de conversion, ainsi que les BSA, comme des instruments dérivés séparés du contrat hôte (pas de composante capitaux propres dans la mesure où ces options ne conduisent pas en toute circonstance à livrer un nombre d'actions fixes, pour un prix fixe).

Le montant de trésorerie de 5,500 M€, reçu le 19 novembre 2021 (hors frais de transaction) correspondant à l'estimation de la juste valeur des instruments mis en place en date de tirage des fonds : des composantes dettes financières au titre des tranches A et B pour (4,3) M€ (convertibles et non convertibles), des instruments dérivés passifs au titre des primes reçues sur les options vendues pour (1,2) M€ (464 au titre des options de conversion et 710 au titre des BSA émis), et une compensation financière de 48 milliers d'euros au titre des BSA 2018 rachetés par la Société à KREOS.

Concernant la tranche (C) de l'emprunt obligataire ordinaire émis en décembre 2021 pour 677 K€ (hors frais de transaction), les conditions de tirage ayant été remplies hors du cadre du contrat, la société a analysé le tirage de la tranche (C) dans le cadre d'un nouveau contrat de prêt, avec Kreos Capital VI UK. A ce titre, la tranche (C) est comptabilisée pour sa juste valeur au bilan, estimée sur la base du taux de financement déduit du financement Kreos VI. La valeur d'entrée du passif de la Tranche C conduit à comptabiliser un « day one Gain » de 98 K€. Compte tenu de la nature non observable du taux du marché, le « day one gain » est reporté au bilan de la Société et comptabilisé en passifs financiers.

Conformément à IAS 32, la valeur de rachat des BSA 2018 a été comptabilisée pour 48 milliers d'euros en réduction des capitaux propres, en cohérence avec le traitement appliqué aux BSA émis en 2018.

Les composantes dettes financières sont comptabilisées selon les principes du coût amorti, sur la base d'un taux d'intérêt effectif moyen de 26,37% pour les tranches non convertibles, et de 22,85% pour les tranches convertibles.

Les instruments dérivés sont valorisés à leur Juste Valeur au bilan, en contrepartie du compte de résultat : modèle de valorisation binomial pour les obligations convertibles, et modèle de valorisation Black & Scholes pour les BSA.

Le tableau ci-dessous résume la valorisation du dérivé au 31 décembre 2022 :

Juste valeur du dérivé passif KREOS 2021	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000	2 250 000	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000	2 250 000	2 250 000
Prix de l'action	0,494 €	0,494 €	0,494 €
Prix d'exercice	0,648 €	0,648 €	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%	85%	65%
Taux sans risque	-	-	-
Différentiel de crédit (« credit spread »)	23,14%	23,14%	23,14%
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€)	**(464)**	**(536)**	**-**
Variation de la juste valeur du dérivé passif au cours de la période (en K€)		**(72)**	**536**

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

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable des dérivés au 31 décembre 2022 :

BSA – KREOS 2021 Instruments dérivés	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Nombre de BSA en circulation	2 218 293	2 218 293	2 218 293
Prix d'exercice par action	0,56 €	0,56 €	0,56 €
Maturité	7 ans	6,88 ans	5,88 ans
Volatilité	85,41%	85,41%	65%
Taux sans risque	-0,49%	-0,49%	-0,49%
Juste Valeur des BSA 2021 émis au profit de KREOS (en K€)	**(710)**	**(788)**	**(13)**
Variation de la juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)		**(78)**	**(775)**

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

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 2021 et 31 décembre 2022 s'est respectivement élevée à 23 795 K€ et 18 988 K€. Cette baisse s'explique essentiellement par les dépenses engagées dans le cadre du programme clinique SARA et au lancement du programme COVA durant l'année 2021.

- **Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement**

Les flux de trésorerie liée aux activités d'investissement est une trésorerie dégagée de 12 160 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 299 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Dans le cadre du Contrat de Propriété Intellectuelle signé avec notre PDG en 2019, la Société a acquis auprès de son PDG les droits d'exploitation des brevets pour 1 440 K€ entre 2019 et 2022, amortis sur 19 ans dont 270 K€ payés en 2019, 180 K€ en 2020, dont 270 K€ payés en 2021 et 90 K€ à échéance en 2022. Le solde a été affecté à la souscription du PDG et à l'exercice des BSA Fondateurs en 2020.

En 2020, la Société a acheté des dépôts à court terme pour 12 500 K€, classés en autres actifs financiers courants conformément à IAS 7. En 2021, la Société a cédé ces dépôts à court terme pour 12 500 K€, classés en autres actifs financiers courants conformément à IAS 7.

- **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)	31/12/20201 (retraité) (1)	31/12/2022
Augmentation de capital nette de l'indemnité Negma (1)	16 584	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	(2 099)	-
Indemnités Negma net reçues	(2 585)	1 000
Souscription de BSA	-	-
Exercice de BSA et BSPCE	742	6
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	3 011	1 834
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	(2 252)	0
Encaissement de subventions	-	204
Encaissement d'avances remboursables	400	4
Remboursement d'avances remboursables	(279)	(224)
Intérêts financiers bruts versés	(562)	(962)
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	20 484	10 000
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	(3 550)	-
Remboursement des emprunts obligataires convertibles	-	-
Frais sur émission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	(125)	(1 090)
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	(54)	-
Variation des concours bancaires courants	-	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	**29 715**	**8 267**

(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 2022 provient essentiellement des émissions d'emprunts obligataires avec Atlas.

Utilisation de titres financiers par la Société

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

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 2022, le capital social de la Société s'élevait à 47.659.528€, divisé en 238 297 642 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 2022.

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) (5) (6)	% du capital et des droits de vote
Fondateur(1)	*2 332 073*	0,98%	*2 642 282*	1,07%
Administrateurs(2)	*1 250*	0,00%	*3 159 636*	1,28%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	*9 613 190*	4,03%	*1 240 022*	4,14%
Actions auto-détenues	*315 026*	0,13%	*315 026*	0,13%
Flottant	*226 001 003*	94,84%	*226 158 006*	91,41%
Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE	*35 100*	0,01%	*2 246 121*	0,91%
Bracknor	-	0,00%	*431 184*	0,17%
Kreos	-	0,00%	*2 218 293*	0,90%
TOTAL	***238 297 642***	***100%***	***247 410 570***	***100%***

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

(2) Madame Nadine Coulm détient, au 31 décembre 2022, 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, (VII) les 398 476 BSA émis le 17/06/2022 par le Directeur Général sur usage de la délégation du Conseil d'administration du 28/02/2022.
(4) Le présent tableau prend en compte les quantités d'actions gratuites de 2.500.911 et 6.631.068, respectivement attribuées le 22 décembre 2020 et le 15 septembre 2021 à Messieurs Stanislas Veillet et au fondateur, par décisions du Conseil d'Administration, et dont les périodes d'attribution définitives sont arrivvées à terme respectivement au 22 décembre 2022 et 15 septembre 2022.
(5) Au cours de l'exercice 2022, la Société a émis 93.189.046 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 2022 compte tenu que ces actions ne sont pas détenues au nominatif. Ainsi, elles ont été intégrées dans le flottant.
(6) Le présent tableau ne prend pas en compte les 1.591.334 actions gratuites attribuées le 25 avril 2022 à Monsieur Stanislas Veillet, au fondateur et aux autres salariés, par décision 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.

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 2022, 35 100 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.

Le Directeur général par décisions du 25/04/2022, sur délégation du Conseil d'Administration du 28/02/22, elle-même par délgation de l"AGM du 10/05/2021 a décidé de l'attribution d'actions gratuites de 1 591 334 actions à émettre ou existantes par augmentation de capital aux salariés, au fondateur et au Directeur général. La période d'acquisition est de 1 an à compter de la date d'attribution.

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 2022, la Société détenait 315 026 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 2022 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

Titres achetés	680 708 actions pour 45 399,09 €
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen pondéré des achats	0,06 €
Nombre d'actions vendues	680 708 actions pour 45 399,09 €
Cours moyen pondéré des ventes	0,07 €
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	315 026
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	315 026 titres à 0,00675 € soit 21 268,34 €
Compte espèces	37 648, 43 €

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

Néant.

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), des bons de souscription d'actions (BSA) et des actions gratuites (AGA) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants.

Titulaires des BSPCE ou BSA ou AGA (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) **(1)**	BSA_{2019} attribués lors du Conseil d'administration du 23 avril 2020 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 8 août 2019) **(2)**	$BSPCE_{2020}$ attribués lors du Conseil d'administration du 22 décembre 2020 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 28 mai 2020) **(3)**	$BSPCE_{2021}$ attribués lors du Conseil d'administration du 15 septembre 2021 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 10 mai 2021) **(4)**	BSA_{2021} attribués lors du Conseil d'administration du 28 février 2022 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 10 mai 2021) **(5)**	AGA_{2021} attribués lors du Conseil d'administration du 28 février 2022 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 10 mai 2021) **(6)**
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	940 249 dont 626 832 encore en vigueur	2 935 701	N/A	N/A	N/A	823 775
Nadine COULM Administrateur	103 946	27 956	207 892	551 218	99 619	N/A
Dimitri BATSIS Administrateur	103 946	329 218	207 892	551 218	99 619	N/A
Jean MARIANI Administrateur	103 946	25 566	207 892	551 218	99 619	N/A
Claude ALLARY Administrateur	N/A	N/A	N/A	551 218	99 619	N/A
René Lafont Directeur scientifique	310 209	20 000	N/A	N/A	N/A	271 779
Waly Dioh Directeur des opérations	79 201	26 428	158 401	419 994	N/A	75 903
Pierre Dilda Directeur scientifique	50 424	20 000	100 848	267 394	N/A	48 325
Philippe Rousseau Directeur financier	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	163 536
Rob Van Maanen Directeur Médical	N/A	N/A	N/A	267 394	N/A	48 325
Benoît CANOLLE Directeur des opérations	N/A	N/A	N/A	267 394	N/A	48 325
TOTAL	**1 691 921 dont 1 378 504 encore en vigueur (1)**	**3 384 869 (2)**	**882 925 (3)**	**3 427 048 (4)**	**398 476 dont 99 619 encore en vigueur (5)**	**1 479 968 (6)**

(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 €.

(5) l'exercice de chaque $BSPCE_{2021}$ attribués le 17 juin 2022 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,0048 €.

(6) l'acquisition définitive de chaque AGA_{2021} attribués le 25 avril 2022 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0 €.

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 2022 d'un montant de -24 216 256,24 euros de la façon suivante :

- à hauteur de -24 216 256,24 au report à nouveau débiteur qui sera ainsi portée de 23 646 497,25 euros à 47 905 230,49 euros.

Les comptes annuels au 31 décembres 2022 de la Société font ressortir que les capitaux propres de la Société sont toujours inférieurs à la moitié du capital social. Pour mémoire, en application de l'article L.225-248 du Code de commerce, la décision de continuation de l'activité, avait été par l'assemblée générale des actionnaires du 10 mai 2021, En conséquence, la Société n'a pas reconstitué ses capitaux propres au niveau requis dans le délai de deux ans prévu par l'article L.225-248 du Code de commerce susvisé.

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, la Société n'a pas comptabilisé dedépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

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							n/a					n/a
Montant total des factures concernées TTC en K€	1 731	118	612	189	2 151	3 070	n/a					
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	9.773%	0.67%	3.45%	1.07%	12.13%	17.32%						
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 2020, 2021 et 2022 se sont élevées respectivement à 484 000 euros, 844 000 euros et 412 000 euros. Ces dépenses d'investissement sont essentiellement constituées de droits de brevets acquis auprès de notre Directeur Général (410 000 euros en 2020, 270 000 euros en 2021 et 90 000 euros en 2022) et de droits d'utilisation du siège social de la Société en France (216 000 euros en 2022) comptabilisés selon la norme IFRS 16 *Contrats de location*. Jusqu'à présent, nous comptabilisons tous les frais de recherche et de développement en résultat lorsqu'ils sont encourus, car 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 2020, 2021 et 2022 se sont élevés respectivement à 9 921 000 euros, 19 665 000 euros et 16 059 000 euros. Ces frais de recherche et 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 en la matière et que nous progressons dans le développement clinique de Sarconeos (BIO101) et de Macuneos (BIO201) aux États-Unis, en Europe et ailleurs. Nous prévoyons que nos dépenses d'investissement et nos frais en recherche et développement en 2023 seront financés 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 ont été réalisées dans le cadre de la lutte contre la COVID-19, mais la majorité d'entre elles n'ont pas réussi à démontrer un quelconque bénéfice pour les patients. Toutefois, aux États-Unis, quelques agents antiviraux, Paxlovid (nirmatrelvir, ritonavir et molnupiravir), ainsi que des anticorps monoclonaux, Evusheld (tixagévimab co-packagé avec cilgavimab et administrés ensemble) et des médicaments anti-inflammatoires/immunosuppresseurs tels que anakinra (Kineret) ont déjà reçu des autorisations d'utilisation d'urgence pour des indications et des groupes de patients spécifiques. Veklury (remdésivir), baricitinib (Olumiant) et tocilizumab (Actemra) ont été approuvés par la FDA. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier. Au sein de l'UE, Veklury (remdésivir) RoActemra (tocilizumab), Kineret (anakinra), Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir), Lagevrio (molnupiravir), Regkirona (regdanvimab), Ronapreve (casirivimab/imdevimab), Xevudy (sotrovimab), Regkirona (regdanvimab), Ronapreve (casirivimab/imdevimab et Evusheld (tixagévimab, cilgavimab) sont approuvés. L'âge, les comorbidités, le tabagisme important, le sexe masculin et plusieurs origines ethniques sont associés à de plus mauvais résultats. Notre approche thérapeutique vise à cibler et à activer les principales voies de résilience biologique susceptibles de protéger l'individu contre les multiples stress biologiques et environnementaux, notamment les stress inflammatoires, oxydatifs, métaboliques et viraux qui conduisent à des maladies liées à l'âge, et d'en contrer les effets.

Notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), est une petite molécule administrée par voie orale ainsi qu'un dérivé d'origine végétale de la 20-hydroxyecdysone purifiée au grade pharmaceutique.

La première indication pour laquelle nous avons demandé 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.

Sarconeos (BIO101) a également été développé pour traiter les patients présentant des manifestations respiratoires graves de la COVID-19. Nous avons mené 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. Les résultats finaux de cette étude ont été publiés le 2 février 2023. L'étude a atteint son critère principal d'évaluation, prédéfini, en démontrant une différence statistiquement significative entre Sarconeos (BIO101) et le placebo dans la proportion de patients présentant une insuffisance respiratoire ou un décès précoce à 28 jours, représentant une réduction relative du risque de 44 % (p=0,043, test de Cochran-Mantel-Haenszel). De plus, l'analyse du délai jusqu'à l'insuffisance respiratoire ou le décès précoce a montré des différences significatives sur 28 jours dans les courbes de Kaplan Meier en faveur de Sarconeos (BIO101) par rapport au placebo

(p=0,022). L'analyse prédéterminée du délai avant le décès sur la période de suivi complète de 90 jours a montré que le taux de mortalité avec Sarconeos (BIO101) était réduit par rapport au placebo dans la population Intention to Treat (ITT) (p=0,083) et dans la population PP (p=0,038).

La plupart des personnes infectées par le virus COVID-19 souffrent d'une maladie respiratoire légère à modérée et se rétablissent sans avoir besoin d'un traitement particulier. 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 maladies graves et de risquer une insuffisance respiratoire. Sur la base des données positives de l'étude COVA de phase 2/3, nous avons lancé le processus réglementaire. En mars 2023, nous avons lancé le parcours réglementaire du programme d'accès précoce (*Early Access Program*) en France. Nous comptons renouveler le programme d'accès élargi (PAE) pour traiter les patients hospitalisés présentant des symptômes sévères de la COVID-19 et ventilés mécaniquement avec Sarconeos (BIO101) au Brésil, comme nous l'avons fait initialement en recevant en janvier 2022 l'approbation pour un tel programme. Nous continuons également de préparer des demandes d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe et aux États-Unis en raison de l'urgence sanitaire.

Nous développons également le Sarconeos (BIO101) pour la myopathie de Duchenne, une maladie neuromusculaire génétique rare chez les enfants et les jeunes adultes de sexe masculin, qui se caractérise par une dégénérescence accélérée des muscles et est responsable d'une perte de mobilité, d'une insuffisance respiratoire et d'une cardiomyopathie, entraînant leur mort prématurée. Il n'existe actuellement aucun remède et que des options de traitement limitées 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, Macuneos (BIO201), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des rétinopathies. Il s'agit de norbixine d'origine végétale purifiée au grade pharmaceutique. Nous avons achevé des études précliniques cellulaires et animales sur Macuneos (BIO201) pour le traitement des rétinopathies. Bien que nous n'en soyons qu'aux premiers stades de développement, nous pensons que les résultats de nos études précliniques justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Macuneos (BIO201) peut stimuler la résilience biologique et protéger la rétine contre les dommages phototoxiques entraînant une perte de vision. L'indication initiale pour laquelle nous prévoyons de demander une autorisation est la DMLA sèche. Ce trouble oculaire courant chez les personnes de plus de 50 ans affecte la vision centrale, gênant des fonctions telles que la lecture, la conduite et la reconnaissance faciale, et a un impact majeur sur la qualité de vie et l'autonomie. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé de la DMLA sèche. Selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public, la DMLA touche environ 8,5 % de la population mondiale (âgée de 45 à 85 ans), ce qui devrait augmenter au fil du temps compte tenu du vieillissement de la population.

Nous étudions également Macuneos (BIO201) comme traitement potentiel de la maladie de Stargardt, qui partage de nombreuses caractéristiques de la DMLA sèche. La maladie de Stargardt est la forme la plus courante de dégénérescence maculaire héréditaire. Elle se développe généralement dans l'enfance et entraîne une baisse de la vue, voire la cécité dans certains cas.

Nous détenons des droits de commercialisation exclusifs par le biais de licences pour chacun de nos candidats-médicaments. Nous prévoyons actuellement de développer nos candidats-médicaments par le biais d'études cliniques de preuve de concept (généralement en phase 2), puis de rechercher des opportunités de licence et/ou de partenariat afin de poursuivre le développement clinique dans le cadre d'une approbation réglementaire et d'une commercialisation.

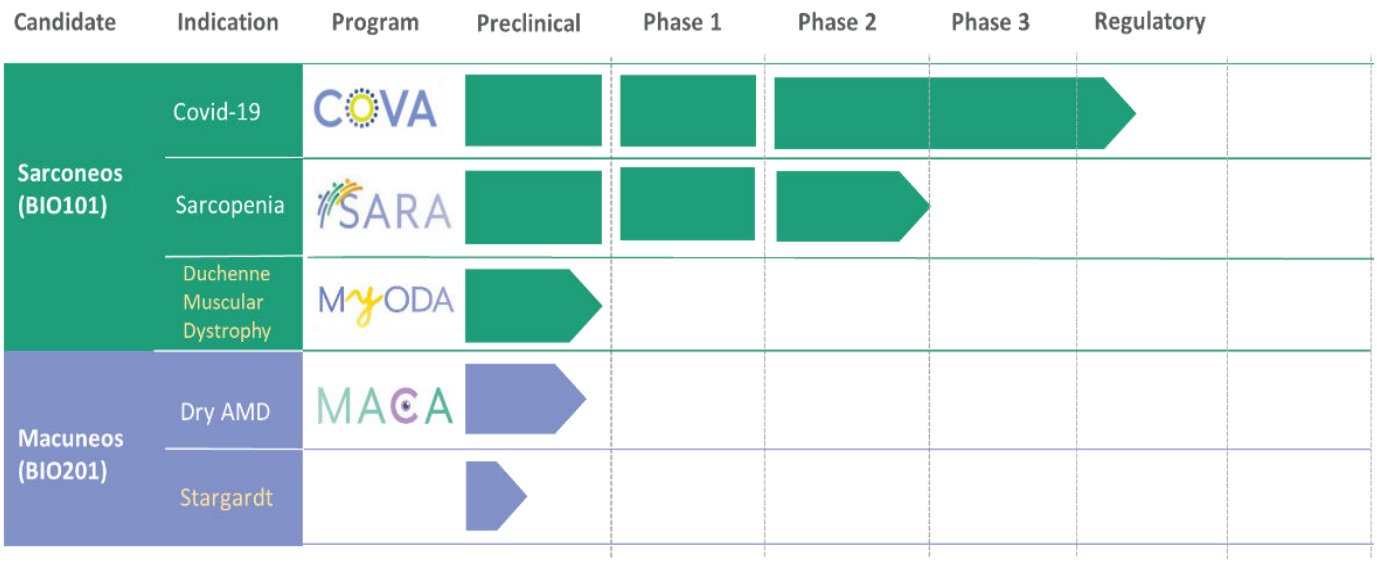
Nous avons développé notre principal candidat-médicament clinique Sarconeos (BIO101), le candidat-médicament préclinique Macuneos (BIO201) et un pipeline préclinique de produits de prolongation du cycle de vie, à savoir BIO103 et BIO203, grâce à une plate-forme de découverte de médicaments en collaboration avec Sorbonne Université (Paris), et ce sur la base de travaux impliquant des plantes médicinales. Les plantes sont des sources importantes de petites molécules, appelées métabolites secondaires, qu'elles produisent comme mécanisme de défense contre divers stress environnementaux, notamment les attaques d'espèces prédatrices et pathogènes (par exemple, les insectes, les bactéries et les champignons). Notre plate-forme de découverte de médicaments est basée sur une approche de pharmacologie inverse. Celle-ci teste un ensemble de métabolites secondaires bioactifs ainsi que des analogues chimiques que nous avons synthétisés dans des cribles phénotypiques de diverses maladies liées à l'âge. Notre objectif à long terme est de faire progresser le domaine de la science du vieillissement grâce à la découverte et au développement continus de nouveaux candidats-médicaments pour traiter les maladies

liées à l'âge, en stimulant les voies de résilience biologique impliquées dans le processus de vieillissement et/ou les maladies liées à l'âge.

Nous avons réuni une équipe de direction composée de scientifiques, de cliniciens et de chefs d'entreprise possédant une vaste expertise en matière de biotechnologie et de développement clinique de médicaments (voir la rubrique 6.A pour plus d'informations sur nos administrateurs et les membres de notre direction).

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, dont l'insuffisance respiratoire sévère chez les patients souffrant de la COVID-19. 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 :

- ***Obtention des PAE en France, au Brésil et dans certains autres pays ainsi que de l'autorisation d'utilisation d'urgence (*Emergency Use Authorization*, EUA) (États-Unis) et de l'autorisation conditionnelle (UE) de Sarconeos (BIO101) pour les patients atteints de la COVID-19 présentant un risque d'insuffisance respiratoire. Nous avons finalisé en avril 2022 le recrutement dans le cadre de l'étude COVA de phase 2/3 chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 présentant des manifestations respiratoires graves et publié l'analyse finale en février 2023. L'étude a atteint son critère principal d'évaluation, prédéfini, en démontrant une différence statistiquement significative entre Sarconeos (BIO101) et le placebo dans la proportion de patients présentant une insuffisance respiratoire ou un décès précoce à 28 jours, représentant une réduction relative du risque de 44 % (p=0,043, test de Cochran-Mantel-Haenszel). Sur la base de ces résultats, la Société a démarré les travaux réglementaires. Dans un premier temps, nous avons entamé en mars 2023 le processus de***

révision des PAE en France. La Société prévoit ensuite de demander des EAP au Brésil et dans certains autres pays, l'EUA aux États-Unis et une autorisation conditionnelle dans l'UE.

- ***Démontrer l'efficacité de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.*** Nos ressources et nos efforts commerciaux ont été principalement axés sur l'avancement du développement clinique de Sarconeos (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 celle-ci 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. Nous nous sommes entretenus à plusieurs reprises avec les autorités réglementaires européennes (EMA) et américaines (FDA) tout au long de l'année 2022 pour définir la conception d'une phase 3 dans cette indication, tout en échangeant en parallèle avec des partenaires potentiels pour intégrer ce processus de développement.

- ***Lancer le développement clinique de Sarconeos (BIO101) dans la cadre du traitement de la myopathie de Duchenne.*** Nos efforts se concentrent également sur l'exploitation de nos connaissances et sur le développement de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie et de la COVID-19. L'objectif est d'entamer et de faire progresser le développement clinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement des patients atteints de myopathie de Duchenne non ambulants et présentant des signes de détérioration respiratoire, indépendamment de la mutation génétique, et sur l'ensemble du spectre de la maladie. Nous avons déjà reçu une lettre d'autorisation d'IND de la FDA aux États-Unis, ainsi que l'approbation CTA de l'AFMPS en Belgique. Dans sa lettre d'autorisation d'IND, la FDA a indiqué ses préoccupations importantes concernant la conception de l'étude, arguant que les résultats de l'étude, telle qu'elle a été conçue à l'origine pour recruter des patients ambulants et non ambulants et mesurer la détérioration de la fonction musculaire par un score composite, ne permettraient pas de fournir des données interprétables suffisantes pour justifier une demande de commercialisation. La FDA a recommandé que nous révisions la population étudiée et le critère d'évaluation principal. Nous avons intégré les recommandations des agences 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 nouveau protocole et la nouvelle étude devraient être déposés auprès des autorités compétentes au premier semestre 2023. Nous avons reporté cette étude afin de nous concentrer sur l'achèvement de l'étude COVA et espérons la lancer en 2023.

- ***Faire avancer le développement de notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201).*** Nous travaillons également à la poursuite du développement préclinique de notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201), dans le cadre du traitement des rétinopathies, avec un accent initial sur la DMLA sèche. Nous prévoyons d'entamer un essai clinique de phase 1 (MACA-PK) sur des volontaires sains au cours du second semestre 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 Sarconeos (BIO101), BIO103 et Macuneos (BIO201) ainsi que Macuneos (BIO203). Nous pensons que nos candidats-médicaments peuvent être applicables à la recherche sur d'autres maladies liées au vieillissement, mais aussi à des applications supplémentaires. Nous prévoyons d'explorer le potentiel

commercial de nos candidats-médicaments dès lors que nous aurons établi le PoC clinique jusqu'à la phase 2/3.

Nos candidats-médicaments

Sarconeos (BIO101)

Notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des maladies neuromusculaires. Nous avons terminé les études précliniques et sommes aujourd'hui à différents stades de développement clinique en ce qui concerne le traitement des maladies neuromusculaires. Bien que les études précliniques fournissent des données limitées, basées sur les résultats de nos études cellulaires et animales, nous pensons que Sarconeos (BIO101) stimule la résilience biologique par l'activation du récepteur MAS – ce qui peut préserver la force musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire dans diverses maladies liées à l'âge.

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 Sarconeos (BIO101) sur le tissu pulmonaire. C'est pourquoi nous avons commencé à étudier Sarconeos (BIO101) dans l'étude COVA chez des patients présentant des manifestations respiratoires graves 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 l'évolution de la pandémie qui a entraîné une impossibilité de recruter un nombre suffisant de patients dans un délai approprié. Il est désormais moins courant que les patients atteints de la COVID-19 soient hospitalisés pour insuffisance respiratoire, sous l'effet combiné des taux de vaccination élevés, du grand nombre de patients immunisés à la suite d'une infection antérieure et du caractère peu sévère du variant dominant Omicron.

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 Sarconeos (BIO101) pour la myopathie de Duchenne, la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez l'enfant, entraînant une mortalité précoce. Nous nous concentrons sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

Histoire et développement de Sarconeos (BIO101)

En collaboration avec Sorbonne Université à Paris, nous avons entamé nos activités de découverte de médicaments avec une classe de métabolites secondaires de plantes appelés phytoecdystéroïdes, lesquels sont produits par les plantes pour se protéger contre les attaques d'insectes. Les phytoecdystéroïdes sont des analogues de l'ecdysone, l'hormone de mue des insectes, qui protège les plantes en agissant comme perturbateur endocrinien et/ou comme dissuasif alimentaire. Les phytoecdystéroïdes se trouvent dans diverses plantes médicinales dans le monde et sont utilisés dans les médecines traditionnelles en tant que toniques ou antidiabétiques.

Nous avons utilisé une approche de pharmacologie inverse en commençant par des cribles phénotypiques d'une collection de phytoecdystéroïdes rassemblés pendant plus de 30 ans par des scientifiques de Sorbonne Université, ainsi que des analogues chimiques que nous avons synthétisés pour leur capacité à stimuler la synthèse de protéines dans les cellules musculaires. Nous avons sélectionné la 20-hydroxyecdysone pour le développement clinique sur la base de son profil d'innocuité, de son activité pharmacologique et de son potentiel à préserver les fonctions musculaires clés, notamment la mobilité et la force. Ce composé a été testé sur des modèles animaux soumis à différents stress, notamment le stress métabolique (modèles de régimes riches en graisses ou diabétiques), le stress lié à l'âge (modèles de sarcopénie et d'immobilisation) et un stress génétique (modèles de myopathie de Duchenne et d'amyotrophie spinale). Nous allons également tester le composé relatif au stress lié aux maladies infectieuses (COVID-19). Sitôt les effets pharmacologiques détectés, nous avons identifié la (les) cible(s) moléculaire(s) et le mécanisme d'action potentiel.

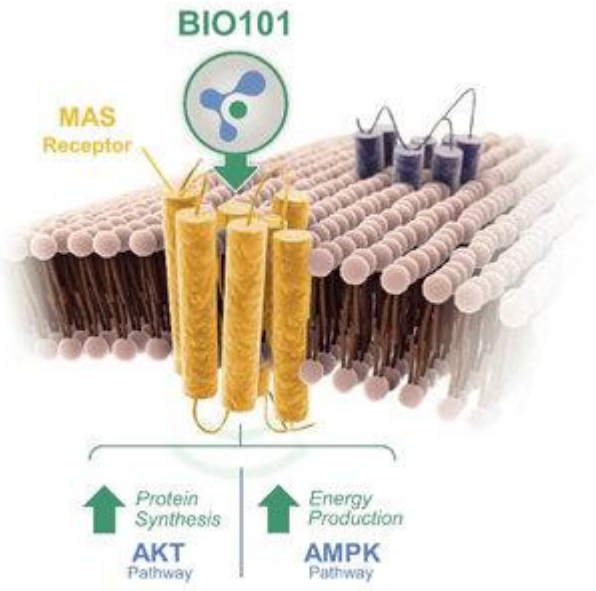
Mécanisme d'action potentiel

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

Nos études précliniques démontrent que Sarconeos (BIO101) active le récepteur MAS, un composant clé du SRA, dans les cellules musculaires. Le SRA est un système endocrinien fondamental dont on sait qu'il contrôle l'équilibre des fluides et la pression sanguine et joue un rôle clé dans la fonction cardiovasculaire. 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 ECA/angiotensine II (Ang-II) /Ang-II type 1 (AT1R)), et (ii) le bras « protecteur » (ou axe des récepteurs ECA2/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 Sarconeos (BIO101), par l'activation du récepteur MAS, déclenche deux voies de signalisation clés en aval : (i) la voie PI3K/AKT/mTOR, ou la voie AKT, qui est connue pour être responsable de l'augmentation de la synthèse des protéines, et (ii) la voie AMPK/ACC, ou la voie AMPK, qui est connue pour être impliquée dans la stimulation de la production d'énergie. Nous avons démontré que Sarconeos (BIO101) active les principales voies de signalisation telles que la voie AKT et, potentiellement, la voie AMPK dans les myotubes C2C12 et les cellules musculaires humaines par Western Blot. Il a été démontré que les voies AKT et AMPK sont toutes deux altérées dans les états de fonte musculaire.

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

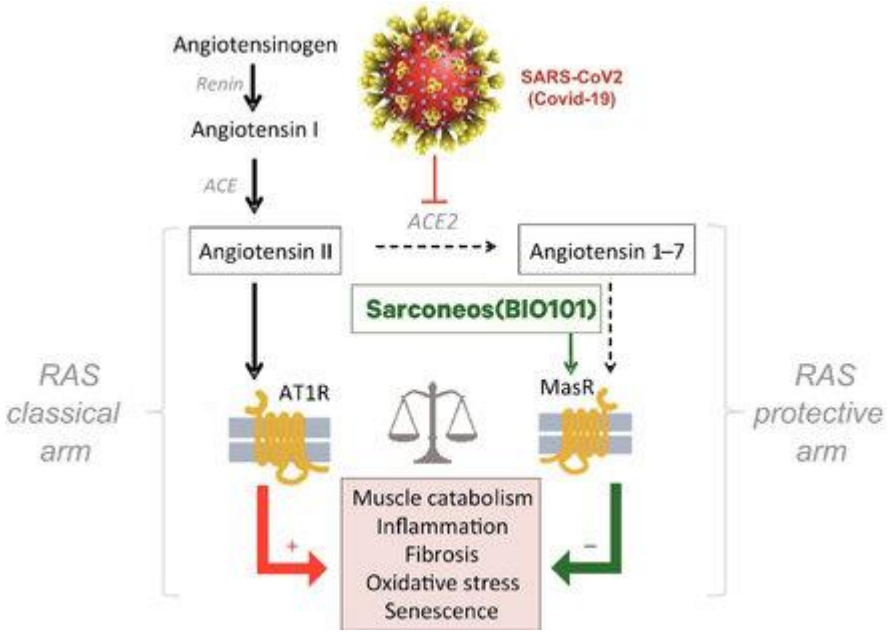


Nous pensons que les voies AKT et AMPK sont potentiellement les facteurs clés pour (i) préserver la masse musculaire et augmenter la force musculaire dans des situations de fonte musculaire, et (ii) augmenter la force musculaire et améliorer l'endurance, respectivement. Nous avons également observé dans les études précliniques que l'activation du récepteur MAS par Sarconeos (BIO101) partage de nombreuses propriétés communes avec l'Ang-1-7 au niveau cellulaire. Cependant, Sarconeos (BIO101) n'a pas montré d'effet sur la pression sanguine ou la fréquence cardiaque, comparé à l'énalapril, un inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine).

L'activation du récepteur MAS est considérée comme un élément clé de la fonction cardio-respiratoire. En ce qui concerne la COVID-19, l'infection par le CoV-2 du 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.

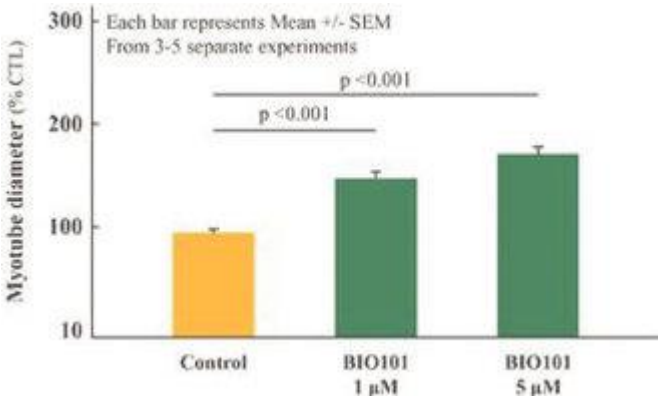
Le mécanisme d'action potentiel par l'activation du récepteur MAS en aval de l'ECA2, qui rééquilibre le SRA chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 est le suivant :



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 Sarconeos (BIO101) élargit les myotubes, les principales unités structurelles du muscle, ce qui justifie la poursuite des recherches. Nous pensons que cela est important pour limiter la perte de masse musculaire et augmenter la force musculaire dans des états de fonte musculaire. Comme illustré ci-dessous, les résultats d'une étude *in vitro* démontrent que les myotubes humains ont un diamètre plus important dans les cellules musculaires traitées avec Sarconeos (BIO101) que dans les cellules témoins non traitées.



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

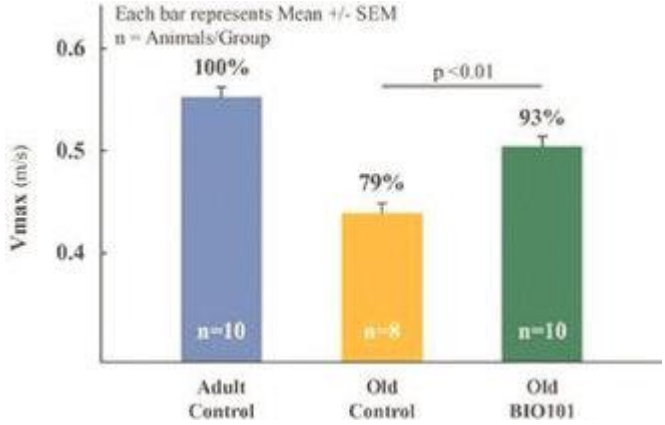
Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu et les cellules musculaires, et améliore plusieurs fonctions clés des cellules musculaires, notamment la synthèse des protéines, la régénération et la production d'énergie par des voies de signalisation clés qui sont altérées dans les états de fonte musculaire, indépendamment du stade de la maladie, de son état d'avancement ou de sa gravité, et peut avoir le potentiel d'améliorer la fonction musculaire et de préserver la force, la mobilité et la capacité

respiratoire dans diverses maladies neuromusculaires, indépendamment de la cause (c'est-à-dire liée à l'âge ou génétique) et de la pathophysiologie.

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.

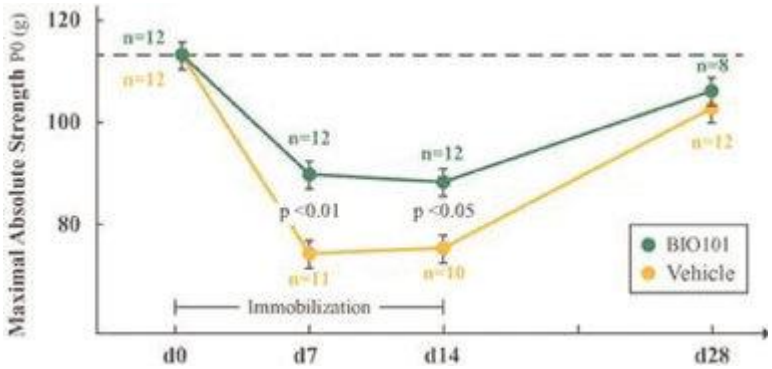
Nous avons mené de nombreuses expériences *in vivo* sur des modèles de souris C57Bl/6J pour évaluer l'activité de Sarconeos (BIO101) dans le contexte du vieillissement, en étudiant plus particulièrement un régime alimentaire riche en graisses et l'immobilisation. Les principaux résultats *in vivo* sont résumés ci-dessous.

Effet bénéfique sur la mobilité des souris. Nous avons administré Sarconeos (BIO101) à raison de 50 mg/kg/jour 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 Sarconeos (BIO101) présentaient une amélioration significative de la Vmax par rapport aux souris « âgées » de contrôle ($p < 0,01$), compensant presque complètement la perte de mobilité due au vieillissement. Ces résultats ont été présentés en décembre 2016 lors de la conférence de la *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders*, ou SCWD, à Berlin, en Allemagne.



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

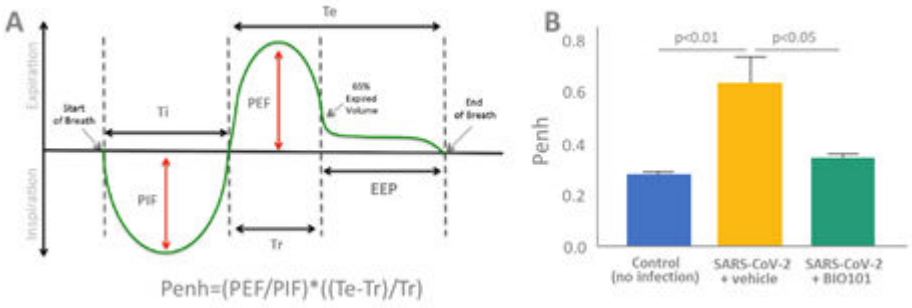
Préservation de la force musculaire après immobilisation chez la souris. Pour modéliser l'atrophie musculaire associée à une mobilité réduite, nous avons immobilisé de jeunes souris (13 semaines) et commencé à leur administrer soit Sarconeos (BIO101) à raison de 50 mg/kg/jour, soit un placebo contrôle (véhicule). Après 14 jours, nous avons supprimé l'immobilisation et poursuivi l'administration de Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours supplémentaires. La force absolue des muscles des membres postérieurs a été enregistrée à divers moments au cours de la période de 28 jours. Comme le montre le graphique ci-dessous, les souris traitées avec Sarconeos (BIO101) ont démontré une préservation de la force musculaire lorsqu'elles étaient immobilisées par rapport aux souris contrôle. Nous pensons que ces résultats justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Sarconeos (BIO101) pourrait être un traitement efficace pour préserver la fonction musculaire dans des situations d'immobilisation.



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

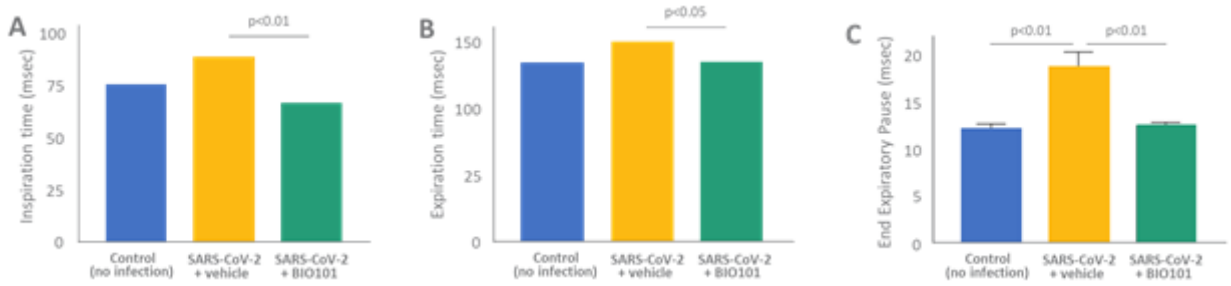
Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) dans la COVID-19

L'ALI est une insuffisance respiratoire hypoxique aiguë causée par des facteurs pathogènes non cardiogènes. Elle peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans les cas graves. L'une des causes importantes de l'ALI est l'infection virale qui, dans certains cas (y compris le 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 Sarconeos (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 Sarconeos (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. Le 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.

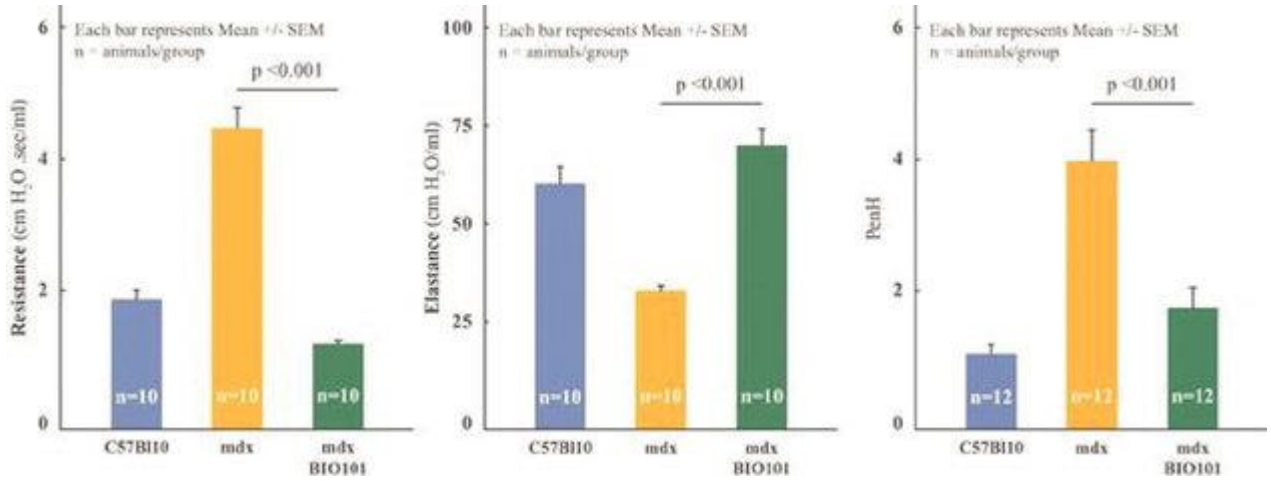


Dans le graphique ci-avant, (A) correspond au temps d'inspiration, (B) au temps d'expiration et (C) à l'évaluation du temps de fin de pause expiratoire (EEP) après traitement par BIO101 IP de hamsters infectés par le SARS-CoV-2. Les histogrammes montrent les valeurs du groupe contrôle (non infecté par 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 Sarconeos (BIO101) dans la cadre du traitement de la DMD

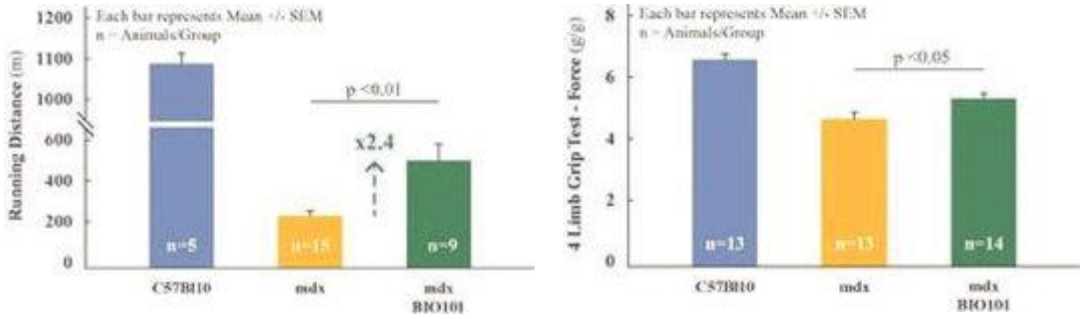
Nous avons mené diverses expériences *in vivo* sur des souris *mdx*, un modèle de DMD couramment utilisé. Les résultats de ces études réalisées sur des souris *mdx* sont cohérents avec les résultats sur l'activité cellulaire et les résultats fonctionnels des deux études *in vitro* et *in vivo* de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie. Nous pensons que ces résultats confortent notre conviction selon laquelle Sarconeos (BIO101) a le potentiel d'améliorer la mobilité et la force musculaire. De plus, nous pensons que ces résultats suggèrent que Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (BIO101) a amélioré la mobilité chez certains modèles animaux, car la souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconeos (BIO101) s'est déplacée 2,4 fois plus loin que la souris *mdx*-C57BL10 contrôle non traitée. Les résultats montrent que le traitement par Sarconeos (BIO101) a amélioré la force musculaire chez certains modèles animaux, car la souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconeos (BIO101) a montré une amélioration d'environ 14 % de la résistance par rapport à la souris *mdx*-C57BL10 contrôle non traitée.



Effet de Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (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 Sarconeos (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.

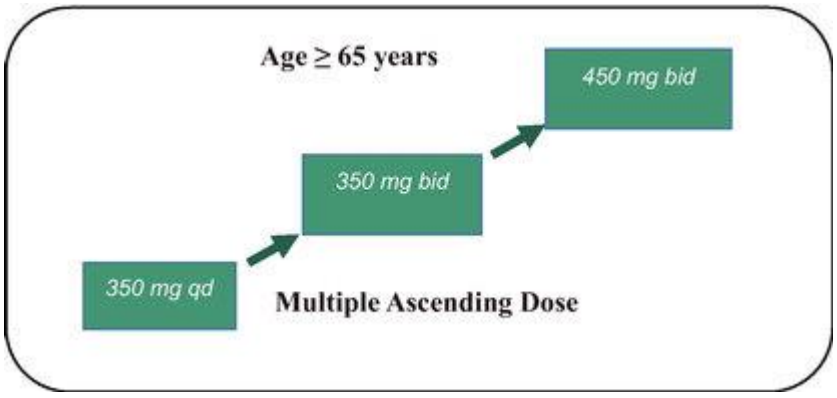
Développement clinique de Sarconeos (BIO101)

Essai clinique de phase 1 (SARA-PK)

Nous avons mené un essai clinique de phase 1 à doses croissantes (SARA-PK) pour évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Sarconeos (BIO101) chez 54 sujets adultes et âgés en bonne santé. Sur la base des résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA-PK, nous avons 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 Sarconeos (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 résolus à la fin de l'étude. Aucun événement indésirable grave, ou SAE (*serious adverse event*), n'a été signalé dans la phase SAD.

Doses multiples ascendantes. La phase à doses multiples ascendantes, ou phase MAD (*multiple ascending dose*), a été menée avec trois doses sélectionnées de Sarconeos (BIO101). Ces doses ont été administrées par voie orale à un total de 30 patients, répartis en trois groupes de personnes âgées de 65 à 85 ans sur une période de 14 jours. Chaque groupe était composé de huit actifs et de deux placebos par dose.



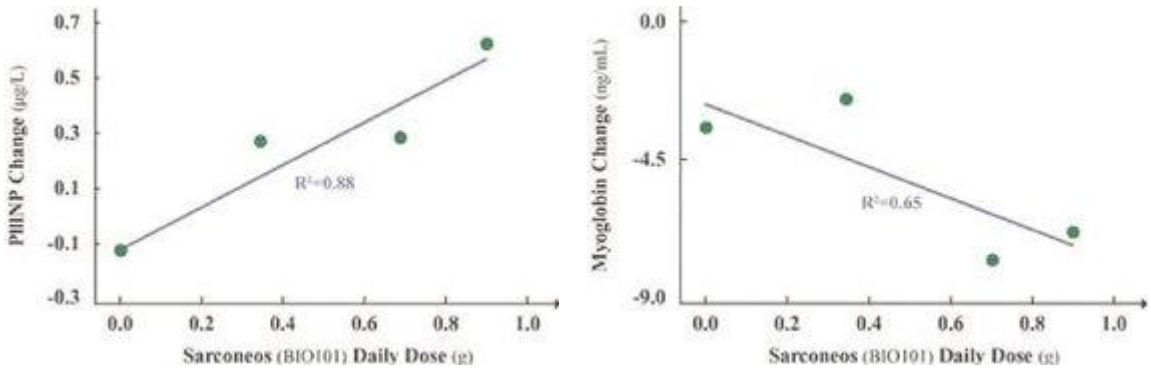
Aucun signe vital clinique anormal et/ou événement indésirable n'a été signalé. Les résultats de l'étude ont indiqué que plusieurs patients ont subi des TEAE, les plus fréquents étant les maux de tête et les nausées, un participant ayant signalé un cas d'intoxication alimentaire lors de la visite de suivi et des vertiges posturaux. Ils sont décrits dans le tableau ci-dessous. Tous les TEAE ont été indiqués comme légers ou modérés et étaient résolus à la fin de l'étude. Aucun cas de SAE associé à Sarconeos (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 Sarconeos (BIO101) n'a été observée à 350 mg q.d. dans la phase de MAD (taux d'accumulation de 1,14) ; cependant, une petite accumulation a été observée à 350 et 450 mg b.i.d. dans la phase de MAD (taux d'accumulation de 1,31). Nous avons déterminé le dosage optimal de 175 et 350 mg b.i.d. à partir d'une étude de modélisation PK.

Nous avons également évalué les effets de Sarconeos (BIO101) sur les marqueurs de la maladie de Parkinson. Les résultats ont montré une tendance à la baisse du niveau plasmatique dans les marqueurs du catabolisme musculaire (myoglobine, créatine kinase) et dans les marqueurs du SRA (aldostérone et rénine). Cela est conforme au mécanisme d'action proposé de Sarconeos (BIO101) et est cohérent avec l'activité de Sarconeos (BIO101) sur le RAS.

Comme le montrent les graphiques ci-dessous, le traitement avec Sarconeos (BIO101) sur 14 jours a montré (i) un effet dose-dépendant sur la croissance et la restauration musculaire, tel que mesuré par le plasma PIIINP (Procollagen type III N-terminal peptide), un marqueur commun de la croissance, de la restauration et de la fibrose musculaires, et (ii) une corrélation négative dose-dépendante de la fonte musculaire, telle que mesurée par la myoglobine plasmatique, un marqueur commun du catabolisme musculaire.



Effet du traitement avec Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours sur l'évolution des marqueurs de la maladie de Parkinson liés à l'anabolisme musculaire (PIIINP) et au catabolisme musculaire (myoglobine)

Les résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA-PK ont été publiés en avril 2017 lors d'une présentation orale au congrès *International Conference on Frailty & Sarcopenia Research*, à Barcelone, en Espagne. Les résultats ont 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.

Sarconeos (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), utilisée 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 deux études :

- SARA-OBS est une étude observationnelle menée sur 218 participants, dont 185 ont terminé le suivi de six mois, entre avril 2017 et avril 2019. Cette étude a eu pour but de caractériser la population cible des patients âgés (65 ans et plus) présentant un risque de handicap moteur. Elle a été réalisée sur 11 sites, aux États-Unis, en France, en Italie et en Belgique. L'étude a été finalisée et une analyse préliminaire de SARA-OBS a été présentée lors du 12e congrès annuel du SCWD à Berlin, en Allemagne, en décembre 2019. La première présentation des résultats finaux a été faite lors du 13e congrès annuel virtuel du SCWD, le 12 décembre 2020.

- SARA-INT est une étude internationale, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée sur 233 participants, lesquels reçoivent Sarconeos (BIO101) à des doses de 175 ou 350 mg b.i.d. 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.

<u>Étude SARA-OBS</u>

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 :

	Baseline	**M6**	**Changement**	**Valeur p**
400MWT	0,866	0,835	-0,027	0,064
Score SPPB	6,562	7,078	0,439	0,439
	297,56	284,84		
6MWT	1	1	-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 :

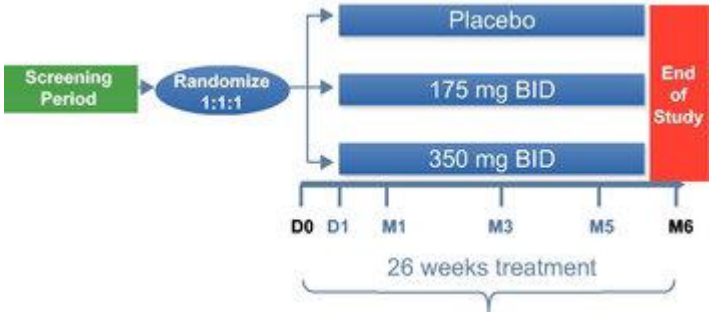
Objectifs :	¬ Évaluer la sécurité et l'efficacité de deux doses, 175 et 350 mg b.i.d. (deux fois par jour) de Sarconeos (BIO101) administré par voie orale avec un repas pendant 26 semaines contre un placebo chez des participants de plus de 65 ans à risque de mobilité réduite. ¬ Mesurer l'effet du traitement 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 baseline 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 baseline de la force de préhension. ¬ Changement par rapport à la baseline 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 400MWT supérieure ou égale à 0,1 m/s par rapport à la baseline », au niveau individuel.
Autres critères secondaires, tertiaires et exploratoires :	¬ Changement par rapport à la baseline de l'ALM et d'autres paramètres de composition corporelle par DEXA ; taux de réussite au test 400MWT après un traitement de 6 mois par rapport au placebo ; changement par rapport à la baseline de la force musculaire telle que mesurée par l'extension du genou et le SCPT ; changement par rapport à la baseline 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 ; et
- 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 baseline.

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 baseline 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 Comités de protection des personnes (*Institutional Review Board* ou « 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 terminé 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.

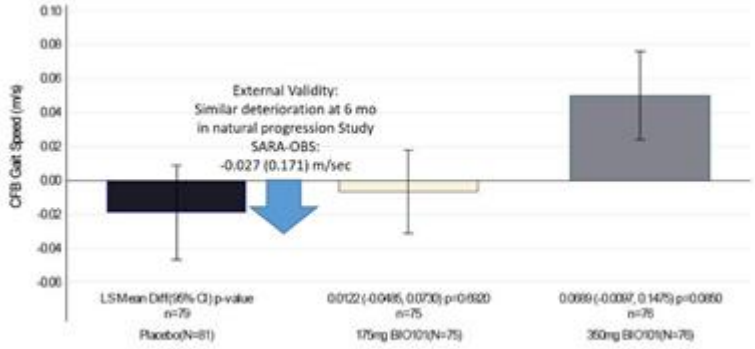
L'effet de deux doses de Sarconeos (BIO101), 175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d., a été comparé à un placebo dans le *Full Analysis Dataset* (FAS) et dans la population Per-Protocol (PP, sous-ensemble de participants qui se sont conformés au protocole clinique), ainsi que dans des sous-populations de patients.

Résultats : Sarconeos (BIO101) à la dose la plus élevée de 350 mg b.i.d. a montré une augmentation de 0,09 mètre 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. La différence minimale cliniquement importante (MCID) pour le 400MWT dans la sarcopénie est de 0,1 m/s selon le protocole de l'étude.

Cependant, l'augmentation n'était pas statistiquement significative et aucun effet statistiquement significatif n'a été détecté sur les critères primaires ou secondaires d'efficacité.

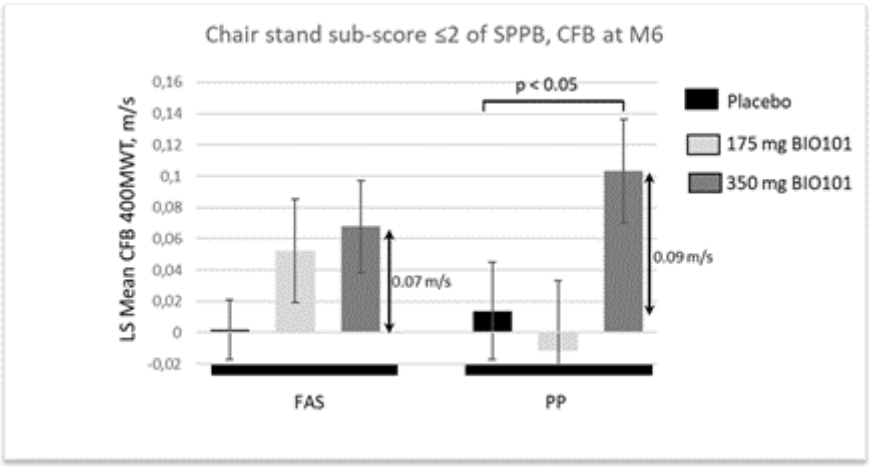
Plusieurs résultats de l'essai SARA-INT de phase 2b de Sarconeos (BIO101) dans la sarcopénie ont été présentés à l'ICFSR le 30 septembre 2021. L'ICFSR est le principal événement scientifique international sur la fragilité et la sarcopénie, auquel participent des chercheurs, des médecins et des membres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

personnel de premier plan des sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. Les résultats sont présentés sous forme de graphiques.



Effet de Sarconeos (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

Sarconeos (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 Sarconeos (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 et l'EMA

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, en remettant en question la dose et la sarcopénie en elle-même. 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. À partir de données récentes issues des publications et après discussion avec les principaux experts externes dans l'indication de la sarcopénie, nous avons conçu un nouveau programme de phase 3 utilisant l'incapacité de mobilité majeure (*Major Mobility Disability*, MMD) comme critère d'évaluation principal, considérée comme la première occurrence des conséquences graves pour la santé que sont les chutes, l'hospitalisation, l'institutionnalisation et le décès. La MMD désigne l'incapacité à marcher 400 mètres en 15 minutes sans s'asseoir, sans l'aide d'une autre personne ou sans utiliser de déambulateur. Les personnes qui ont besoin de plus de 15 minutes pour effectuer ce parcours marchent à un rythme extrêmement lent (< 0,45 m/sec), ce qui limite leur capacité de déplacement dans la vie quotidienne. Il s'agit également du principal critère d'évaluation des deux essais cliniques les plus importants et les plus récents dans ce domaine, les études SPRINTT et LIFE. L'objectif principal de l'étude de phase 3 sera d'évaluer l'efficacité de BIO101 350 mg b.i.d. sur le risque de MMD par rapport à un placebo. Les participants sarcopéniques vivant en milieu ouvert, définis comme ayant un score SPPB compris entre 3 et 7, une vitesse de marche supérieure à 0,8 m/s et une force de préhension de la main dominante supérieure à 35,5 kg chez les hommes et supérieure à 20 kg chez les femmes, seront traités et suivis pendant un minimum de 12 mois et jusqu'à 36 mois. Nous avons sollicité l'avis scientifique de l'EMA et une réunion supplémentaire de type C avec la FDA pour discuter de la conception actualisée et des résultats prévus pour les patients. Dans l'ensemble, l'EMA a approuvé les principaux paramètres de la conception de la phase 3 : population ciblée, critère d'évaluation principal, critères d'évaluation secondaires, durée d'administration, tandis que la FDA a recommandé d'utiliser un questionnaire d'auto-évaluation comme co-critère d'évaluation principal, tout en exigeant davantage d'éléments de validation sur le seul questionnaire disponible spécifiquement développé pour évaluer la qualité de vie dans le cas de la sarcopénie. Les deux autorités compétentes ont indiqué que le choix de la dose pour le programme de phase 3 relève de la seule responsabilité de la société. Nous prévoyons de soumettre le protocole de phase 3 à la FDA et en Belgique dans le cadre de la réglementation européenne en 2023.

Conception	**Critères d'évaluation**	**Population de patients**
sai international, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de BIO101 350 mg b.i.d administré par voie orale pendant au moins 52 semaines (jusqu'à	Principal critère d'évaluation : Délai avant la première apparition d'une MMD évaluée par l'incapacité à effectuer le test de marche sur 400 mètres en 15 minutes, sans s'asseoir, sans l'aide d'une autre personne ou sans utiliser de déambulateur	Population sarcopénique Âge : 65 ans ou plus vivant en milieu ouvert Faible mobilité mesurée par SPPB : 3 ≤ (SPPB) ≤ 7 sur 12 Vitesse de marche sur 4 mètres ≤ 0,8 m/s

156 semaines), par rapport au placebo 932 patients randomisés prévus	Principaux critères d'évaluation secondaires : Force musculaire de préhension, qualité de vie (PRO SarQoL), vitesse de marche sur 4 mètres mesurés par SPPB	Force de préhension de la main dominante < 35,5 kg pour les hommes, < 20 kg pour les femmes Signalement d'une perte de la fonction motrice au cours de l'année écoulée

Opportunité de marché

La sarcopénie est une cause majeure de handicap moteur chez les personnes âgées. Elle entraîne une perte d'autonomie, un risque accru de problèmes de santé et d'hospitalisation, et finalement la mort. La sarcopénie est très répandue chez les adultes de plus de 65 ans, avec une prévalence estimée entre 6 et 22 % dans le monde. Elle pose un problème majeur de santé publique, qui ne cesse d'augmenter compte tenu du vieillissement de la population mondiale. Sous réserve d'approbation par les autorités réglementaires pour une utilisation commerciale, nous pensons qu'il existe un potentiel de marché pour Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie. En effet, il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour cette maladie et, par conséquent, aucune réponse au besoin de disposer de thérapies pour traiter la sarcopénie.

Au cours des deux dernières décennies, d'autres sociétés ont lancé de multiples programmes de développement clinique pour traiter la sarcopénie, principalement sur la base de candidats-médicaments appartenant à l'une des deux classes : (i) les inhibiteurs de la myostatine et (ii) les modulateurs sélectifs des récepteurs androgènes, ou SARM (*selective androgen receptor modulator*). Les inhibiteurs de la myostatine, qui visent principalement à augmenter la masse musculaire en bloquant la myostatine (la myostatine agit comme un régulateur négatif essentiel du volume musculaire), ont montré qu'ils augmentaient la masse musculaire lors des premiers essais cliniques. Toutefois, ils n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité par des résultats cliniquement significatifs en matière de mobilité (force et mobilité) ou d'innocuité dans le cadre d'essais cliniques plus importants et/ou n'ont pas progressé en clinique. Les SARM stéroïdiens et non stéroïdiens ont été testés comme agents thérapeutiques pour plusieurs affections, y compris les maladies impliquant la fonte musculaire, mais aucun n'a progressé clinique, principalement pour des raisons d'innocuité.

D'après notre examen des informations accessibles au public, à l'heure actuelle, ni les inhibiteurs de la myostatine ni les SARM ne font l'objet d'essais cliniques phase avancée pour la sarcopénie. Sur la base de notre examen des recherches dans ce domaine, nous pensons que Sarconeos (BIO101) est actuellement le 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.

Sarconeos (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 2023, environ 675 millions de personnes ont été identifiées comme ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2, et plus de 6,9 millions étaient mortes à cause de la COVID-19, contre respectivement 435 millions de personnes infectées et 5,9 millions de décès au 1er mars 2022. 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) nº 726/2004 pour l'utilisation de différentes options de traitement (y compris Lagevrio, bamlanivimab/étésévimab, casirivimab/imdevimab, 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.

Nous avons émis l'hypothèse qu'en activant le récepteur MAS, Sarconeos (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 atteints de COVID-19 par rapport aux contrôles sains et particulièrement entre les patients atteints de 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 et 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 la COVID-19 et, par conséquent, améliorer le résultat du SDRA.

L'étude COVA

L'étude COVA a été une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle par groupe et adaptative en deux parties de phase 2-3, avec un recrutement ciblé d'au

total 310 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. En avril 2022, la Société a décidé d'arrêter le recrutement après seulement 237 patients répondant aux critères de l'étude 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 atteindre le nombre de 310 patients dans un délai approprié et à un coût raisonnable.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Sarconeos (BIO101), 350 mg b.i.d., chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 présentant une hypoxémie, un risque d'insuffisance respiratoire nécessitant de l'oxygène à haut débit ou une ventilation mécanique, et de décès. La proportion de patients et le délai jusqu'à l'insuffisance respiratoire ou le décès précoce ont été étudiés à 28 jours dans l'analyse primaire, correspondant à la période de traitement maximale, avec un suivi de la mortalité et de la sécurité pendant au moins 90 jours. Les résultats finaux de l'étude ont été publiés le 2 février 2023.

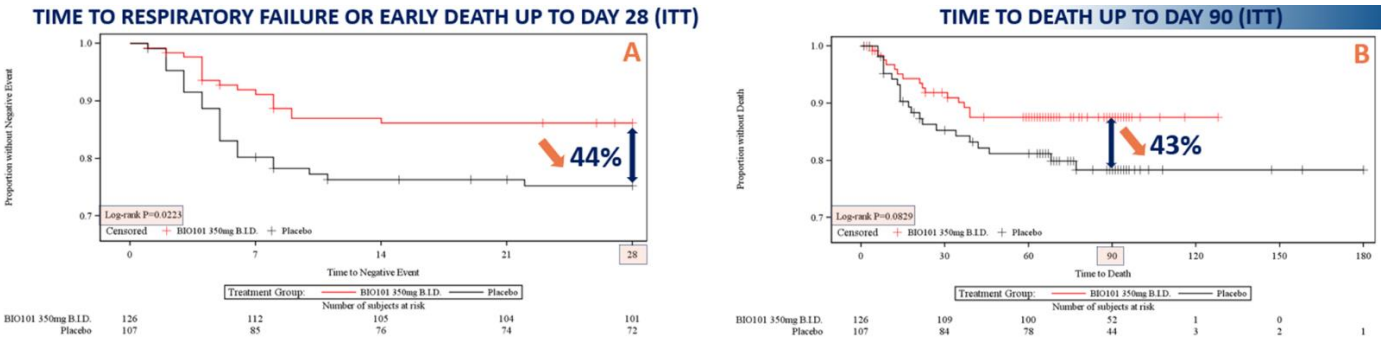
Les 233 patients traités (population ITT) étaient âgés de 63 ans en moyenne, 64 % des patients étaient des hommes, recrutés dans 37 centres en Europe, aux États-Unis et au Brésil entre avril 2020 et mars 2022, infectés par les principaux variants du SARS-CoV-2. L'analyse des données démographiques de l'étude montre que les deux groupes (traité et placebo) présentent des caractéristiques très comparables, à deux exceptions près : dans le groupe placebo, l'utilisation d'immunosuppresseurs est plus importante et le nombre d'hommes est plus faible. Ces données sont en faveur du groupe placebo par rapport au groupe traité.

I/	BIO101 (N=126)	PLB (N=107)	Total (N=233)
Age (years), Mean (SD)	63.0 (9.82)	62.5 (8.46)	62.8 (9.21)
Age range (min-max)	40 - 90		
Age categories, n (%)			
< 65 years	69 (54.8)	62 (57.9)	131 (56.2)
≥ 65 years	57 (45.2	45 (42.1)	102 (43.8)
Sex, n (%)			
Male	84 (66.7)	64 (59.8)	148 (63.5)
Female	42 (33.3)	43 (40.2)	85 (36.5)
BMI Mean (SD)	29.76 (6.06)	30.96 (7.25)	30.30 (6.64)
Any immunosuppressant during trial intervention, n (%)	4 (3.2)	9 (8.4)	13 (5.6)

L'étude a atteint son critère principal d'évaluation, prédéfini, en démontrant une différence statistiquement significative entre Sarconeos (BIO101) et le placebo dans la proportion de patients présentant une insuffisance respiratoire ou un décès précoce à 28 jours, représentant une réduction relative du risque de 44 % (p=0,0426, test de Cochran-Mantel-Haenszel).

II/		Comparison of BIO101 350 mg BID vs PLB CMH test (ITT)		
BIO101 (N=126) n (%)	PLB (N=107) n (%)	Unadjusted Difference (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI)	*P*-value
19.85 (15.8)	27.86 (26.0)	-10.3	-11.4 (-22.4,-0.4)	0.0426

De plus, l'analyse du délai jusqu'à l'insuffisance respiratoire ou le décès précoce a montré des différences significatives sur 28 jours dans les courbes de Kaplan Meier en faveur de Sarconeos (BIO101) par rapport au placebo (p=0,022). L'analyse prédéterminée du délai avant le décès sur la période de suivi complète de 90 jours a montré que le taux de mortalité avec Sarconeos (BIO101) était réduit par rapport au placebo dans la population ITT (p=0,083) et dans la population PP (p=0,038). Les analyses post hoc de Kaplan-Meier publiées le 3 novembre 2022 ont confirmé les effets de Sarconeos (BIO101) sur le critère principal de l'étude ou la mortalité à 90 jours.

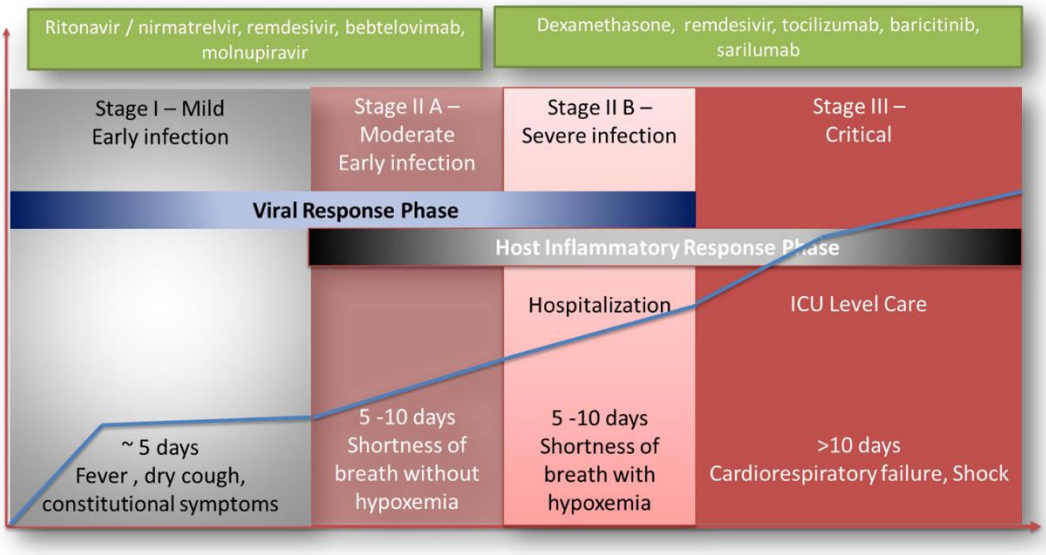


En outre, le profil de sécurité de Sarconeos (BIO101) est très bon. Les résultats ont montré une proportion plus faible de patients présentant des effets indésirables dans le groupe Sarconeos (BIO101) (57 %) par rapport au groupe placebo (64,4 %), en particulier une fréquence plus faible d'effets indésirables graves (25 % vs 30,8 %) et d'effets indésirables respiratoires graves (18,8 % vs 26,0 %). La fréquence de l'hypotension orthostatique était similaire dans les deux groupes (7,0 % vs 7,7 %).

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un marché pour le Sarconeos (BIO101) dans le cadre du traitement de l'insuffisance respiratoire liée à la COVID-19, sous réserve de la réussite des essais cliniques et de l'approbation ou de l'autorisation de Sarconeos (BIO101) par la FDA pour cette indication. La pandémie de COVID-19 constitue toujours un problème majeur de santé publique, et elle exerce un impact considérable sur l'économie de centaines de pays. Au 1er mars 2023, environ 675 millions de personnes ont été identifiées comme ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2, et plus de 6,9 millions étaient mortes à cause de la COVID-19.

À notre connaissance, malgré de nombreuses initiatives visant à développer des traitements, le schéma thérapeutique n'a que très peu évolué au cours des 18 derniers mois. Cette situation est résumée dans le schéma ci-après :



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

Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la 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 chaque année), 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 Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la myopathie de Duchenne (le programme MYODA)

Nous avons mis au point une formulation qui convient pour traiter les enfants, en particulier ceux qui ont des difficultés à avaler. Nous avons ajusté en fonction du poids la fourchette de doses de Sarconeos (BIO101) destinées à la population de patients pédiatriques en nous basant sur la modélisation des données issues d'études animales et de l'essai SARA-PK de phase 1 chez des participants adultes et âgés en bonne santé. La partie basse de cette fourchette thérapeutique est déterminée par les études d'efficacité, et la partie supérieure par les marges d'innocuité (toxicologie et phase 1). À l'extrémité inférieure de la fourchette thérapeutique, les différences issues de la variance dans les modèles animaux (espèce, âge et taille) pourraient faire varier l'efficacité observée chez les animaux 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 Sarconeos (BIO101) 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 Sarconeos (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, le critère d'évaluation principal et la conception générale en supprimant la partie 3. Nous avons intégré les recommandations de la FDA et effectué une révision approfondie du 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. En outre, nous proposons désormais une étude de phase 1/2 en continu. Nous proposons une approche bayésienne pour l'analyse de l'efficacité à la fin de la partie 2 (analyse finale). Nous aurons ainsi une preuve de concept sur l'efficacité de BIO101 dans le traitement de la détérioration respiratoire des patients atteints de myopathie de Duchenne non ambulants, avec un nombre limité de participants (48 participants randomisés prévus). En fonction des résultats, nous demanderons une autorisation conditionnelle ou nous affinerons la conception d'un essai de phase 3. La nouvelle conception, notamment l'approche statistique, sera discutée avec les autorités compétentes au premier semestre (réunion de type C avec la FDA et avis scientifique de l'EMA). Le protocole révisé sera soumis à la FDA et à d'autres agences réglementaires avant la fin de l'été 2023.

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 de surveillance et de suivi des données supervisera l'étude, examinera les données d'innocuité et de pharmacocinétique et permettra de passer d'une cohorte de doses à l'autre. Elle effectuera une analyse intermédiaire pour évaluer l'innocuité et la futilité.

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 baseline 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.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un potentiel commercial pour le Sarconeos (BIO101) dans la myopathie de Duchenne, si les autorités réglementaires en approuvent l'utilisation commerciale. La myopathie de Duchenne est la forme la plus courante de dystrophie musculaire génétique chez les enfants. Elle touche environ 2,8 personnes sur 100 000 dans le monde (environ 20 000 nouveaux cas chaque année), 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 maximum, 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 non ambulants. 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, ce qui inclut potentiellement BIO101. Parmi les autres approches en cours de développement, citons les modulateurs immunitaires, les agents anti-fibrotiques et les agents qui améliorent la masse et la fonction musculaires.

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu et les cellules musculaires, peut augmenter les fonctions clés des cellules musculaires altérées indépendamment de la mutation génétique qui cause la maladie, et a le potentiel d'être utilisé en complémentarité avec les corticostéroïdes, les thérapies ciblées actuelles et d'autres thérapies géniques en cours de développement. Nous pensons également que, puisque Sarconeos (BIO101) cible divers tissus et cellules musculaires altérés en rapport avec la force musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire, il pourrait avoir le potentiel d'être utilisé à tous les stades de la progression de la myopathie de Duchenne, y compris chez les patients ambulants et non ambulants. 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.

Macuneos (BIO201)

Notre second candidat-médicament, Macuneos (BIO201), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des rétinopathies. La première indication pour laquelle nous prévoyons de demander l'approbation est la DMLA sèche, suivie de la maladie de Stargardt.

Histoire et développement de Macuneos (BIO201)

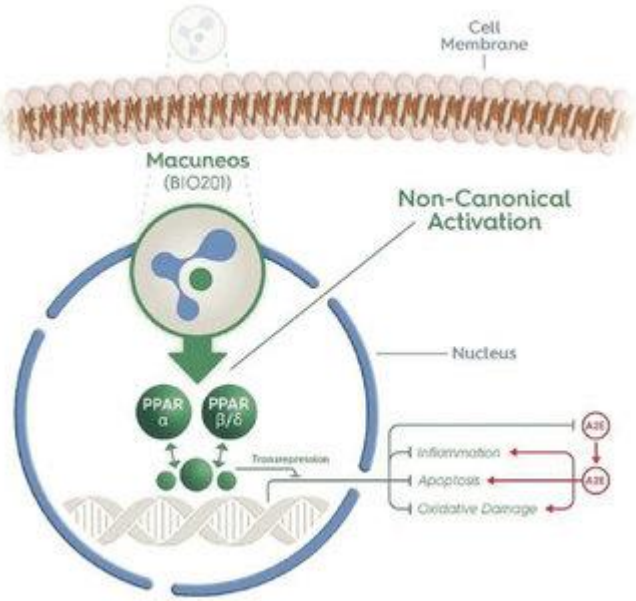
En utilisant notre expertise en matière de criblage et de tests fonctionnels, nous avons étendu nos efforts de découverte de médicaments à d'autres maladies liées à l'âge, en mettant l'accent sur les rétinopathies. En utilisant des modèles cellulaires développés avec l'Institut de la vision de l'Université de la Sorbonne à Paris, nous avons criblé une variété de caroténoïdes et de flavonoïdes pour leur capacité à protéger les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, ou EPR, contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E, un sous-produit phototoxique du cycle du pigment visuel. Nous avons sélectionné la norbixine (un apo-caroténoïde) pour le développement clinique sur la base de ses propriétés pharmacologiques et de son profil d'innocuité dans les modèles animaux de la DMLA et de la maladie de Stargardt. Ensuite, nous avons identifié sa ou ses cibles moléculaires et mis en évidence un mécanisme d'action potentiel.

Mécanisme d'action potentiel

Inhibition des PPAR

Les résultats de nos études précliniques justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Macuneos (BIO201) peut protéger les cellules EPR contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E, par transrépression des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, ou PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires qui régulent principalement le métabolisme des glucides et des lipides dans les tissus régénératifs uniquement, et les processus inflammatoires dans les tissus neuronaux, tels que le cerveau ou la rétine. Sur la base des résultats de nos études précliniques, nous pensons que Macuneos (BIO201) contrecarre potentiellement les effets phototoxiques de l'A2E par l'inhibition des PPARα et des PPARγ responsables de l'activité antioxydante, anti-inflammatoire et anti-apoptotique observée dans la rétine. Nous pensons que le mode d'action, ou MOA (*mode of action*), de BIO201 diffère du MOA de la plupart des activateurs PPAR qui sont généralement associés à des effets secondaires connus.

Le mécanisme d'action potentiel de BIO201 est illustré dans le diagramme ci-dessous :



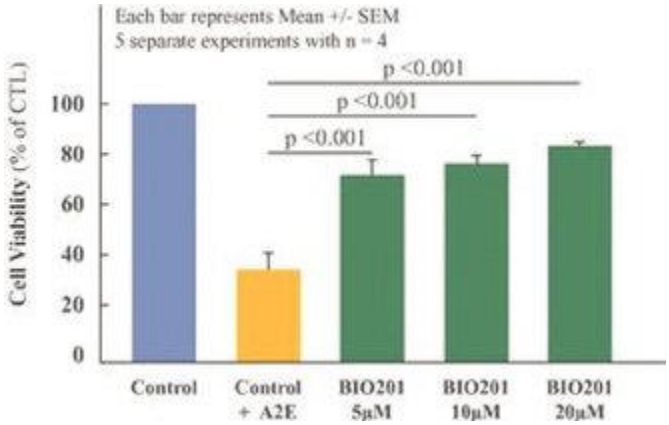
Macuneos (BIO201) est un antagoniste du PPAR, impliqué dans la protection des cellules de la rétine.

Développement préclinique

Preuve de concept dans les modèles cellulaires

En collaboration avec l'Institut de la vision, nous avons utilisé des modèles de cultures primaires de cellules EPR porcines pour tester l'effet de Macuneos (BIO201). Nous pensons que ce modèle préserve au mieux les mécanismes de défense fonctionnels contre le stress photo-oxydatif et représente mieux les cellules EPR humaines en fonctionnement que les lignées cellulaires stables existantes. Nous avons exposé ces cellules EPR à une lumière bleue en présence d'A2E afin d'explorer l'effet protecteur de Macuneos (BIO201) sur la mort de ces cellules EPR.

Augmentation de la survie des cellules. Nos données précliniques indiquent que Macuneos (BIO201) pourrait protéger les cellules EPR de la mort cellulaire, de manière dose-dépendante, contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E. Ces résultats ont été présentés en 2016 lors du congrès annuel de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology*, ou ARVO, à Seattle, Washington, et publiés dans *PLOS ONE* (Fontaine et al., 2016).



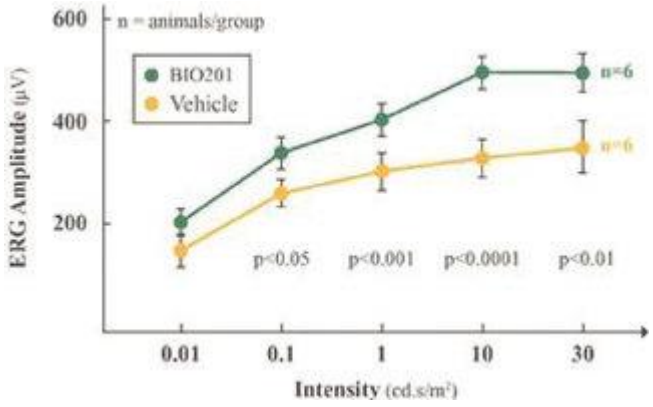
Effet de Macuneos (BIO201) sur la survie des cellules EPR.

Preuve de concept dans les modèles animaux

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

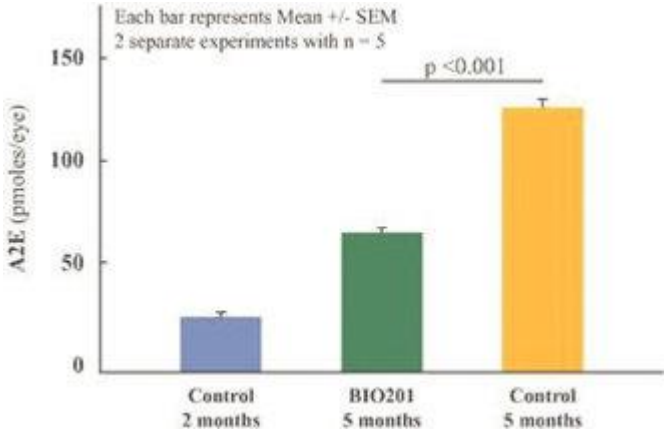
Préservation de la fonction visuelle chez la souris. Nous avons étudié des souris chez lesquelles deux gènes codant pour les protéines impliquées dans le cycle du pigment visuel (le transporteur Abca4 et la rétinol déshydrogénase Rdh8) étaient absents. Ces animaux, appelés souris Abca4-/- Rdh8-/-, ont accumulé l'A2E dans leurs yeux et ont montré une perte précoce de l'amplitude de l'électrorétinogramme. Nos données précliniques suggèrent que l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) pendant trois et six mois pourrait être efficace pour protéger la rétine, comme le montre l'électrorétinographie. Il s'agit d'un moyen couramment utilisé pour mesurer la fonction rétinienne en examinant le transport des signaux électriques de la rétine au cerveau. Comme le montre la figure ci-dessous, les souris traitées par Macuneos (BIO201) ont présenté un électrorétinogramme moins dégradé que les souris témoins non traitées, ce qui signifie que les souris traitées présentent une perte de fonction visuelle plus lente. Les résultats sur six mois ont été

présentés en 2018 lors du congrès annuel de l'ARVO à Honolulu, Hawaii, et récemment publiés (Fontaine et al., *Aging*, 2020).



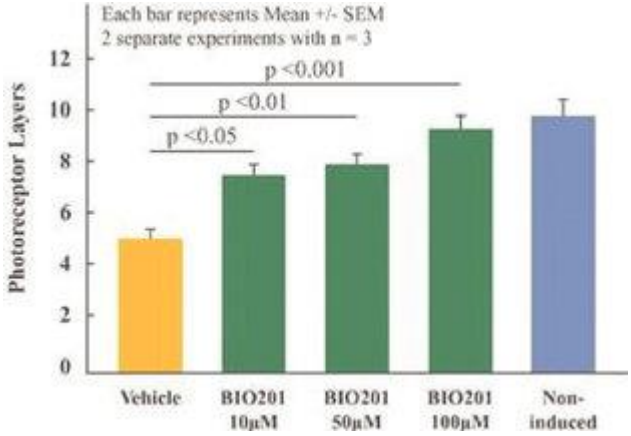
Effets de l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) sur l'amplitude des ERG chez les souris Abca4[ib]-/[ib]- Rdh8[ib]-/[ib]-

Accumulation réduite d'A2E chez la souris. Nous avons étudié l'effet du traitement Macuneos (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 Macuneos (BIO201) réduisait l'accumulation d'A2E dans la rétine des souris Abca4-/- Rdh8-/- traitées d'environ 45 % par rapport aux souris témoins, ce qui, selon nous, est un facteur clé pour le maintien de la fonction visuelle (Fontaine et al., *PLOS ONE*, 2016).



Effets de l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E chez les souris Abca4-/- Rdh8-/-

Protection de l'intégrité de la rétine chez le rat en fonction de la dose. Dans le modèle classique des dommages causés par la lumière bleue (BLD, *blue light damage*) sur des rats albinos normaux, nous avons observé que l'administration intrapéritonéale de Macuneos (BIO201) protégeait la rétine de manière dose-dépendante, comme le montre le nombre de couches de photorécepteurs restantes. Nous avons démontré qu'il y avait une augmentation d'environ 90 % du nombre de couches de photorécepteurs après la dose maximale de 100 µm de Macuneos (BIO201) par rapport au véhicule témoin. Les résultats ont été publiés dans *PLOS ONE* (Fontaine et al., 2016).



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

Sur la base de ce corpus de travaux, nous pensons que Macuneos (BIO201) pourrait avoir un potentiel clinique important pour le traitement des rétinopathies, y compris la DMLA sèche et la maladie de Stargardt, ce qui justifie la poursuite des recherches.

Macuneos (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 Macuneos (BIO201) en 2024, 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 Macuneos (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 Macuneos, nous prévoyons d'explorer le développement clinique de Macuneos (BIO201) 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 de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un potentiel commercial pour Macuneos (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 Macuneos (BIO201) afin de déterminer son innocuité et son efficacité cliniques, d'explorer la faisabilité de l'administration orale, et d'expliquer davantage son mode d'action.

Pipeline préclinique et de découverte

Notre pipeline préclinique se compose actuellement de Macuneos (BIO201), ainsi que de BIO103 et BIO203, ces derniers étant des produits chimiques synthétisés destinés à prolonger le cycle de vie de Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201), respectivement, 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 imdevimab), bamlanivimab et étésévimab, sotrovimab, Actemra (tocilizumab), Evusheld (tixagévimab copackagé avec cilgavimab), Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir), molnupiravir et bebtélovimab. 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 (remdésivir). 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), Vyondys53 (golodirsen, de Sarepta) et Amondys 45 (casimersen, 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 Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) auprès de fournisseurs tiers. Nous développons à l'échelle pilote les procédés de fabrication et les transférons par contrat à des tiers, à savoir des organisations européennes et américaines de fabrication sous contrat (CDMO, *Contract Development and Manufacturing Organization*). Les lots qui ne sont pas estampillés BPF (bonnes pratiques de fabrication), et ceux qui le sont, sont produits conformément à la réglementation relative aux études précliniques et cliniques, y compris au vu des lignes directrices pertinentes adoptées par l'EMA, la FDA, l'ANVISA et d'autres autorités réglementaires concernant le contexte lié à la COVID-19. Ces lots nous ont permis de mener à bien tous nos programmes cliniques. Nous avons signé et prévoyons de signer des contrats avec les mêmes fabricants et/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 de COVID-19 et de l'impact de la situation sanitaire actuelle sur les capacités opérationnelles. Nos capacités de fabrication étaient suffisantes pour mener à bien les essais cliniques SARA-INT dans le traitement de la sarcopénie, pour achever la phase 2/3 de l'étude COVA avec Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la COVID-19, et pour mener les deux premières parties planifiées de l'essai clinique MYODA dans le traitement de la myopathie de Duchenne.

Sarconeos (BIO101)

BIO101, l'API de Sarconeos, est une petite molécule de qualité pharmaceutique, la 20-hydroxyecdysone (pureté de la molécule active > 97 %). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique et clinique en purifiant la molécule active de *Cyanotis sp* ou *Stemmacantha sp*, des plantes cultivées en Chine et utilisées à des fins médicinales dans la médecine traditionnelle chinoise. Nous dépendons actuellement d'un seul fournisseur pour les quantités de matériel nécessaires à toutes nos études. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur pour une mise à l'échelle commerciale. Cependant, nous avons actuellement un accord d'approvisionnement permettant d'obtenir des quantités suffisantes pour nos programmes cliniques en cours, pour la fabrication de lots de validation ou d'enregistrement et pour traiter des dizaines de milliers de patients atteints de forme sévère de COVID-19 dans le monde entier. 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 et la phase commerciale précoce.

Nous pensons pouvoir obtenir des quantités suffisantes pour l'approbation réglementaire et l'autorisation de mise sur le marché de Sarconeos BIO101 dans le cadre du traitement de la COVID-19, par le biais de notre chaîne d'approvisionnement, en développant la production sur nos sites ThermoFisher de Linz (Autriche) et Bourgoin (France) pour atteindre une capacité de niveau industriel dans le respect des normes BPF, sous réserve de l'impact de la situation sanitaire actuelle sur les capacités opérationnelles. En fonction des résultats positifs du programme clinique, nous devrons envisager une augmentation significative de l'approvisionnement et de la fabrication pour soutenir tout lancement commercial.

Nous évaluons également des méthodes alternatives pour la production de Sarconeos (BIO101), telles que la nouvelle synthèse chimique ou la fermentation, de même que des sources végétales alternatives potentielles, afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement et ainsi soutenir nos besoins commerciaux tels que nous les avons prévus.

Macuneos (BIO201)

BIO201, l'API de Macuneos, est une petite molécule de norbixine de qualité pharmaceutique (pureté de la molécule active > 97 %). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique en opérant la conversion chimique en norbixine de la molécule naturelle de bixine, préalablement purifiée à partir des graines de *Bixa orellana L.*, une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie. À l'heure actuelle, nous dépendons d'un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont nous aurons besoin pour notre programme clinique MACA. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Le développement pharmaceutique de Macuneos (BIO201) est réalisé par Patheon à l'aide de procédés propriétaires. Le développement du procédé de fabrication, la production des lots techniques, la validation des méthodes analytiques, ainsi que les études de stabilité sont actuellement planifiés pour 2021 en vue de produire les lots cliniques de Macuneos (BIO201) pour l'essai clinique de phase 1 MACA-PK. Nous évaluons des méthodes alternatives de production de Macuneos (BIO201), comme la 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.

Propriété intellectuelle

Nous cherchons à protéger et à renforcer les technologies propriétaires, les investissements et les améliorations qui sont commercialement importants pour nos activités en recherchant, en maintenant et en défendant nos droits de brevet. Nous cherchons également à bénéficier, et continuerons à le faire, de la protection réglementaire offerte par la désignation de médicament orphelin, l'exclusivité des données, l'exclusivité commerciale et l'extension de la durée de brevet, le cas échéant.

Notre politique de protection de la propriété industrielle couvre nos deux principaux domaines d'innovation : (i) Sarconeos (BIO101) et notre candidat-médicament de prolongation de son cycle de vie, BIO103, pour le traitement des troubles neuromusculaires, y compris la sarcopénie, l'amyotrophie spinale (SMA), la myopathie de Duchenne et la détérioration de la fonction respiratoire résultant d'une infection virale, et (ii) Macuneos (BIO201) et notre candidat-médicament de prolongation de son cycle de vie, BIO203, pour le traitement des rétinopathies, y compris la DMLA sèche.

Portefeuille actuel de propriété intellectuelle

Notre portefeuille de brevets couvre 16 familles de brevets, soit, au total, 49 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 9 brevets européens, 5 brevets américains et 20 brevets dans d'autres juridictions, notamment en Australie, au Brésil, en Chine, au Japon, en Corée du Sud 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 nº S1 « *syndrome métabolique* ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour stabiliser le poids chez les sujets en surpoids ou obèses après un régime (famille de brevets nº S2 « *stabilisation du poids* ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour améliorer la qualité musculaire chez les mammifères obèses et/ou sarcopéniques (famille de brevets nº S3 « *qualité musculaire* ») ;

- un procédé par lequel de nouvelles entités chimiques sont utilisées dans la préparation de médicaments (famille de brevets nº 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 nº 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 nº S6 « *20-hydroxyecdysone* ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour prévenir la perte de force musculaire après une immobilisation (famille de brevets nº S7 « *Perte de force musculaire* ») ;

- l'utilisation des phytoecdysones dans un traitement des maladies neuromusculaires (famille de brevets nº S8 « *Phytoecdysones dans les maladies neuromusculaires* ») ;

- l'utilisation des phytoecdysones dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire (famille de brevets nº 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 nº 10 « *Phytoecdysones dans la maladie respiratoire de la COVID-19* ») ;

- l'utilisation des phytoecdysones et de leurs dérivés dans le traitement des maladies respiratoires inflammatoires (telles que l'asthme) ;

- l'utilisation d'une composition de bixine et de norbixine pour protéger la peau contre les dommages causés par le soleil (famille de brevets nº MI « *photoprotection* ») ;

- l'utilisation de composés de bixine et de norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA (famille de brevets nº MII « *DMLA* ») ;

- l'utilisation d'une composition impliquant la normixine dans le traitement de la DMLA (famille de brevets nº 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 nº MIV « *Utilisation des 3-désoxyanthocyanidinespour le traitement des maladies oculaires* ») ; et

- l'utilisation de composés ciblant l'œil et leur utilisation dans le traitement de maladies oculaires (famille de brevets nº 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 nº S6 :

- le brevet n° FR3065642 expire le 31 août 2037 ;

famille de brevets nº 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 légaux qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés en droit français. Afin de définir un cadre dans lequel toute propriété intellectuelle résultant des activités de recherche et de développement de notre PDG nous est dûment attribuée, nous avons conclu avec lui un accord, qui a été approuvé par notre conseil d'administration, aux termes duquel il a droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- un premier paiement forfaitaire en espèces de 90 000 euros à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet sur la base des droits cédés ;

- un deuxième paiement forfaitaire en espèces de 90 000 euros à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet basée sur les droits cédés ; et

- une redevance de 6,5 % sur tout revenu de licence et/ou toute vente nette par nous de produits fabriqués avec les brevets déposés sur la base des droits cédés.

Ces trois paiements seront plafonnés à 2,1 millions d'euros par plate-forme – l'accord définissant une plate-forme comme étant les travaux de recherche et développement qui couvrent la même famille de molécules chimiques ciblant le même récepteur moléculaire ou la même voie biologique pour une famille de pathologies qui sont cliniquement liées.

Dans le cas où une société pharmaceutique et/ou biotechnologique tierce acquiert 100 % de notre capital et de nos droits de vote, les paiements seront accélérés, de sorte que le plafond (2,1 millions d'euros par plate-forme), moins tout montant précédemment payé au titre d'une plate-forme, deviendra immédiatement exigible.

L'accord reste en vigueur jusqu'à ce qu'aucun autre paiement ne soit dû. Toutefois, les dispositions de cet accord ne s'appliqueront qu'aux résultats générés pendant la période où notre PDG occupe le poste de dirigeant de la Société ou de l'une de ses filiales. Toute partie à l'accord peut, en cas de violation matérielle de l'accord par l'autre partie, mettre fin à l'accord.

Marques commerciales

En plus de la protection par brevet, nous disposons de la protection conférée aux marques commerciales dans de nombreux pays pour notre nom (Biophytis) et nos candidats-médicaments (en particulier, « Macuneos » et « Sarconeos »). Au total, nous détenons 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.

Réglementation gouvernementale

Les autorités gouvernementales aux États-Unis (y compris les autorités fédérales, étatiques et locales) ainsi que dans d'autres pays, réglementent largement, entre autres, la fabrication, la recherche et le développement clinique, la commercialisation, l'étiquetage et le conditionnement, le stockage, la distribution, la surveillance et les rapports post-approbation, la publicité et la promotion, la tarification, et l'exportation et importation de produits pharmaceutiques et de principes actifs pharmaceutiques, tels que ceux que nous sommes en train de développer. Le processus d'obtention des approbations et des autorisations réglementaires, et la conformité ultérieure avec les lois et réglementations fédérales, étatiques, locales et étrangères appropriées, nécessitent beaucoup de temps et de ressources financières.

Réglementation gouvernementale américaine

Aux États-Unis, la FDA réglemente les médicaments en vertu de la Loi sur les aliments, médicaments et cosmétiques (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act* ou « FDCA ») et de ses règlements d'application. L'approbation de la FDA est requise avant que tout nouveau médicament ou forme posologique non approuvé puisse être commercialisé aux États-Unis, y compris dans le cas d'une nouvelle utilisation d'un médicament déjà approuvé. Les médicaments sont également soumis à d'autres lois et réglementations fédérales, étatiques et locales. Si nous ne nous conformons pas aux exigences en vigueur de la FDA ou à d'autres exigences applicables à tout moment au cours du processus de développement du médicament, des essais cliniques, du processus d'approbation ou postérieurement à l'approbation, nous pourrions faire l'objet de sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent inclure le refus de la FDA d'approuver des demandes en cours, la suspension ou la révocation d'une licence, le retrait d'une approbation, l'émission de lettres d'avertissement, des rappels de produits, des saisies de produits, l'inscription au programme d'alerte à l'importation, l'exclusion du personnel, des employés ou des dirigeants, la suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des injonctions, des amendes, des pénalités civiles ou des poursuites pénales.

La procédure requise par la FDA avant que les candidats-médicaments puissent être commercialisés aux États-Unis implique généralement :

- la réalisation d'essais précliniques approfondis en laboratoire, d'études précliniques sur les animaux et de données toxicologiques, conformément à la réglementation sur les Bonnes pratiques de laboratoire (« BPL ») ;

- la soumission à l'autorité d'une IND, qui doit être effective avant que les études cliniques chez l'homme ne puissent démarrer ;

- l'approbation par un IRB ou comité d'éthique indépendant représentant chaque site clinique avant que chaque étude clinique ne puisse être lancée ;

- la réalisation d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez l'homme afin d'établir la sécurité et l'efficacité du candidat-médicament pour chaque indication proposée ;

- la préparation et la soumission à l'autorité d'un dossier de Demande de nouveau médicament (*New Drug Application* ou « NDA ») après l'achèvement de toutes les études cliniques pivots ;

- l'examen de la demande de médicament par un comité consultatif de l'autorité, le cas échéant ;

- une décision de l'autorité, dans les 60 jours suivant la réception d'une NDA, de déposer la demande pour examen ;

- la réalisation par l'autorité d'une inspection pré-approbation satisfaisante des installations de fabrication où le candidat-médicament est produit afin d'évaluer la conformité aux Bonnes pratiques de fabrication actuelles (« BPFa ») ; et

- l'examen et l'approbation par l'autorité d'une NDA ou d'une demande d'homologation d'un produit biologique (*Biologic License Application*, ou « BLA »), avant toute commercialisation ou vente du médicament aux États-Unis.

Une demande d'IND est une demande d'autorisation auprès de la FDA pour l'administration d'un nouveau médicament expérimental à l'homme. La demande d'IND porte essentiellement sur le plan général d'investigation et sur le ou les protocoles d'études menés sur l'homme. L'IND comprend également les résultats d'études animales et *in vitro* évaluant les caractéristiques toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et pharmacodynamiques du produit, les informations relatives à la composition chimique, à la fabrication et aux contrôles, ainsi que toute donnée humaine ou publication disponible à l'appui de l'utilisation du nouveau médicament expérimental. Une IND doit être effective avant que les études cliniques chez l'homme ne puissent démarrer. Une IND devient automatiquement effective 30 jours après sa réception par la FDA, à moins qu'avant cette date l'autorité n'exprime des réserves ou ne soulève des questions concernant les études cliniques proposées. Le cas échéant, l'IND peut être mise en attente clinique et son promoteur doit, avec la FDA, résoudre tous les problèmes ou sujets en suspens avant que les études cliniques ne puissent démarrer. Par conséquent, la soumission d'une IND peut ou non aboutir à l'autorisation du démarrage des études cliniques par la FDA.

Études cliniques

Les études cliniques impliquent l'administration du nouveau médicament expérimental à des sujets humains sous la supervision de chercheurs qualifiés, conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC), qui exigent que tous les sujets de recherche donnent leur consentement éclairé pour leur participation à une étude clinique. Les études cliniques sont menées dans le cadre de protocoles détaillant, entre autres, les objectifs de l'étude, les paramètres à utiliser pour contrôler la sécurité et les critères d'efficacité à évaluer. Un protocole pour chaque étude clinique ainsi que toute modification ultérieure du protocole doivent être soumis à la FDA dans le cadre de l'IND. En outre, l'IRB doit approuver chaque site d'étude clinique avant le lancement des études et doit en assurer la surveillance jusqu'à ce qu'elles soient terminées. Il existe également des exigences régissant la notification des études cliniques en cours et des résultats des études cliniques aux registres publics, tels que ClinicalTrials.gov.

L'étude clinique d'un médicament est généralement divisée en trois ou quatre phases. Bien qu'elles soient généralement menées de manière séquentielle, elles peuvent se chevaucher ou être combinées.

- Phase 1. Le médicament est initialement introduit chez des sujets humains sains ou des patients atteints de la maladie ou de l'affection ciblée. Ces études sont conçues pour évaluer la sécurité, la tolérance au dosage, le métabolisme et les actions pharmacologiques du nouveau médicament expérimental chez l'homme, les effets secondaires associés à l'augmentation des doses et, si possible, pour obtenir des preuves précoces de l'efficacité.

- Phase 2. Le médicament est administré à une population limitée de patients afin d'évaluer la tolérance au dosage et de déterminer la dose optimale, d'identifier les éventuels effets secondaires indésirables et les risques pour la sécurité et d'effectuer une évaluation préliminaire de l'efficacité.

- Phase 3. Le médicament est administré à une population élargie de patients, généralement sur des sites d'étude clinique géographiquement dispersés, afin de générer suffisamment de données à la dose recommandée pour évaluer la sécurité, démontrer l'efficacité clinique, établir le rapport bénéfice-risque global du produit expérimental et fournir une base adéquate pour l'approbation du produit.

- Phase 4. Dans certains cas, le promoteur effectue des essais cliniques dans les mêmes conditions que les informations approuvées sur le produit (dose recommandée, population et indication similaires). Ces études post-approbation sont généralement appelées études cliniques de phase 4.

- Études cliniques post-commercialisation : dans certains cas, la FDA peut subordonner l'approbation d'une NDA pour un candidat-médicament à l'acceptation par le promoteur de mener des études cliniques supplémentaires postérieurement à l'approbation. Dans d'autres cas, un promoteur peut s'engager à mener ou mener sur une base volontaire des études cliniques supplémentaires après l'approbation afin d'obtenir davantage d'informations sur le médicament.

Une étude de confirmation ou pivot est une étude clinique qui répond de manière adéquate aux exigences des agences réglementaires pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'un candidat-médicament, de sorte qu'elle peut être utilisée pour justifier l'approbation du produit. En général, les études pivots sont des études de phase 3, mais la FDA peut accepter des résultats d'études de phase 2 si leur conception fournit une évaluation bien contrôlée et fiable du bénéfice clinique, notamment dans des situations où il existe un besoin médical non satisfait et où les résultats sont suffisamment solides. Dans ce cas, la FDA peut exiger que des études de sécurité et d'efficacité soient menées après la mise sur le marché du candidat-médicament. La FDA peut retirer l'autorisation si les résultats indiquent que le médicament autorisé n'est pas sûr ou efficace.

La FDA, l'IRB ou le promoteur de l'étude clinique peuvent suspendre ou mettre fin à une étude clinique à tout moment pour différentes raisons, y compris la constatation que les sujets de recherche sont exposés à un risque inacceptable pour la santé. En outre, certaines études cliniques sont supervisées par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'étude clinique, dénommé comité de surveillance et de suivi des données. Ce groupe donne l'autorisation de procéder ou non à l'avancement d'une étude à des étapes spécifiques, en fonction de l'accès à certaines données de l'étude. Nous pouvons également suspendre ou mettre fin à une étude clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux et/ou de l'environnement concurrentiel.

Soumission d'une NDA à la FDA

Si tous les tests requis sont réalisés conformément à l'ensemble des exigences réglementaires applicables, des informations détaillées sur le nouveau médicament expérimental sont soumises à la FDA sous la forme d'une NDA demandant l'autorisation de mise sur le marché d'un produit pour une ou plusieurs indications. En vertu des lois fédérales, la plupart des NDA sont soumises à d'importantes redevances. Les NDA pour les médicaments orphelins sont exemptées de redevances.

Une NDA doit inclure toutes les données pertinentes issues des études précliniques et cliniques, y compris les résultats négatifs ou ambigus et les résultats positifs, ainsi que des informations détaillées concernant notamment la composition chimique, la fabrication, les contrôles et l'étiquetage proposé du produit. Les données peuvent provenir d'études cliniques financées par la société et destinées à tester la sécurité et l'efficacité d'un produit, ou de différentes autres sources, y compris des études lancées par des investigateurs. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, les données soumises doivent être suffisantes en qualité et en quantité pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental tel que requis par la FDA.

Une fois qu'une NDA a été soumise, l'objectif de la FDA est d'examiner la demande dans les dix mois suivant l'acceptation de la demande déposée ou, si la demande concerne un besoin médical non satisfait dans une indication grave ou engageant le pronostic vital, dans les six mois suivant l'acceptation par la FDA de la demande déposée. La procédure d'examen est souvent prolongée de manière significative en raison des demandes d'informations complémentaires ou de clarifications de la part de la FDA.

Avant d'approuver une NDA, la FDA inspecte généralement l'installation ou les installations dans lesquelles le produit est fabriqué. La FDA n'approuve pas une demande si elle n'estime pas que les procédés et installations de fabrication sont conformes aux exigences des BPFa et qu'ils permettent d'assurer une production régulière du produit conformément aux spécifications requises. En outre, avant d'approuver une NDA, la FDA inspecte généralement un ou plusieurs sites cliniques pour s'assurer qu'ils respectent les BPC.

La FDA est tenue de soumettre une demande pour un médicament expérimental à un comité consultatif ou d'expliquer pourquoi elle ne l'a pas fait. Un comité consultatif est un groupe d'experts indépendants, comprenant des cliniciens et d'autres experts scientifiques, qui examine, évalue et formule une recommandation sur l'opportunité d'approuver la demande de produit expérimental et sur les conditions à respecter. La FDA n'est pas liée par les recommandations d'un comité consultatif, mais elle les étudie attentivement lorsqu'elle prend des décisions et en règle générale, les suit.

Décision de la FDA concernant une NDA

Après avoir évalué la NDA et procédé à des inspections des installations de fabrication, la FDA peut délivrer une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (*Complete Response Letter*, « CRL »). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du médicament avec des informations spécifiques sur la prescription pour des indications spécifiques. Une CRL indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande n'est pas prête à être approuvée. Elle peut nécessiter des données cliniques supplémentaires et/ou une ou plusieurs études cliniques pivots supplémentaires de phase 3, et/ou formuler d'autres exigences importantes, coûteuses et chronophages liées aux études cliniques, aux études précliniques ou à la fabrication. Même si ces informations supplémentaires sont soumises, la FDA peut *in fine* décider que la NDA ne satisfait pas aux critères d'approbation. La FDA peut également approuver la NDA avec, pour atténuer les risques, une Stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques ou « SEAR » (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* ou « REMS ») qui peut inclure des guides de médicaments, des plans de communication avec les médecins ou des éléments pour assurer une utilisation sûre, tels que des méthodes de distribution restreintes, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. La FDA peut également conditionner son approbation, entre autres, à des modifications de l'étiquetage proposé, au développement de contrôles et de spécifications adéquats ou à l'engagement de mener une ou plusieurs études ou études cliniques post-commercialisation. Ces tests peuvent inclure des études cliniques et une surveillance post-commercialisation afin d'évaluer et de contrôler la sécurité et l'efficacité du produit après sa mise sur le marché. La FDA peut être habilitée à retirer son autorisation si ces tests ne permettent pas de vérifier le bénéfice clinique du médicament approuvé, si le demandeur ne fait pas preuve de due diligence lors de la réalisation des tests ou si toute autre preuve démontre que le médicament approuvé n'est pas sûr ou efficace, entre autres raisons. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant d'une nouvelle législation, peuvent être établies, ou les politiques de la FDA peuvent changer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'approbation réglementaire de nos produits en cours de développement.

Programmes d'examen accéléré, d'approbation accélérée et EUA

La FDA a mis en place divers programmes, notamment de circuits courts (*fast track*), d'examen prioritaire, de thérapie innovante, d'approbation accélérée et de thérapie avancée de médecine régénérative (RMAT), qui visent à accélérer le développement et l'approbation de nouveaux médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits dans le cadre du traitement de maladies et d'affections graves ou engageant le pronostic vital. Pour qu'un produit bénéficie d'un circuit court, la FDA doit établir, à la requête d'un demandeur, que le produit est destiné à traiter une maladie ou une affection grave ou engageant le pronostic vital et qu'il a le potentiel de répondre à un besoin médical non satisfait. La FDA peut examiner des sections de la NDA pour un produit en circuit court sur une base continue avant que la demande complète ne soit soumise. Si le demandeur fournit un calendrier pour la soumission des sections de la NDA, la FDA accepte les sections de la demande et considère que le calendrier est acceptable. Le demandeur paie toutes les redevances requises lors de la soumission de la première section de la NDA.

La FDA peut accorder une désignation d'examen prioritaire aux médicaments qui offrent des avancées majeures dans le traitement, ou qui apportent un traitement lorsqu'il n'existe pas de thérapie adéquate. Une désignation d'examen prioritaire signifie que la FDA compte six mois pour l'examen d'une demande par rapport aux dix mois prévus pour l'examen standard. Ces périodes d'examen de six et dix mois sont mesurées à partir de la date de « dépôt » et non de la date de réception des NDA pour les nouvelles entités moléculaires, ce qui ajoute généralement environ deux mois au délai pour l'examen et la décision à partir de la date de soumission. Les produits pouvant bénéficier d'un circuit court sont également susceptibles d'être considérés comme justifiant un examen prioritaire.

En outre, les produits étudiés pour leur sécurité et leur efficacité dans le traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital et qui apportent un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants peuvent être éligibles à une approbation accélérée et peuvent être approuvés sur la base d'études cliniques adéquates et bien contrôlées établissant que le produit a un effet sur un critère d'évaluation de substitution qui est raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique, ou sur un critère d'évaluation clinique qui peut être mesuré avant la morbidité ou la mortalité irréversibles, qui est raisonnablement susceptible de prédire un effet sur la morbidité ou la mortalité irréversibles ou sur un autre bénéfice clinique. Cette évaluation tient compte de la gravité, de la rareté ou de la prévalence de l'affection et de la disponibilité ou de l'absence de traitements alternatifs. La FDA peut exiger comme condition d'approbation que le promoteur d'un médicament bénéficiant d'une approbation accélérée réalise des études post-commercialisation afin de vérifier et de décrire l'effet prévu sur la morbidité ou la mortalité irréversibles

ou sur d'autres critères d'évaluation clinique. Le médicament peut également faire l'objet de procédures de retrait accéléré.

En outre, en vertu des dispositions de la loi Food and Drug Administration Safety and Innovation Act adoptée en juillet 2012, un promoteur peut demander la désignation de « thérapie innovante » pour un candidat-médicament. Une thérapie innovante est définie comme un médicament destiné, seul ou en association avec un ou plusieurs autres médicaments, à traiter une maladie ou une affection grave ou engageant le pronostic vital, et lorsque des preuves cliniques préliminaires indiquent que le produit peut apporter une amélioration substantielle par rapport aux thérapies existantes sur un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs, tels que des effets de traitement substantiels observés à un stade précoce du développement clinique.

Les médicaments désignés comme des thérapies innovantes peuvent également bénéficier d'un examen prioritaire et d'un circuit court. Dans le cadre de cette procédure, la FDA prend certaines mesures, telles que l'organisation de réunions en temps utile et la formulation de conseils, afin d'accélérer le développement et l'examen d'une demande d'approbation pour une thérapie innovante.

En outre, la loi 21st Century Cures Act de 2016 a rendu possible la désignation de RMAT, pour les médicaments expérimentaux qui sont des thérapies de médecine régénérative destinées à traiter, modifier, inverser ou guérir une affection grave, avec des preuves cliniques préliminaires indiquant que le médicament peut potentiellement répondre à des besoins médicaux non satisfaits pour une telle affection. La désignation de RMAT est disponible pour les thérapies cellulaires, les produits d'ingénierie tissulaire thérapeutique, les produits cellulaires et tissulaires humains et les produits combinés qui utilisent ces thérapies ou ces produits. Les avantages de la désignation de RMAT comprennent ceux des désignations « innovante » et « accélérée », tels que les interactions précoces avec la FDA et l'examen continu des demandes. En outre, le candidat-médicament ayant la désignation de RMAT peut être éligible à une approbation accélérée. Les demandes de désignation de RMAT doivent être faites en même temps que la demande d'IND (si des preuves cliniques préliminaires sont disponibles), mais au plus tard lors de la réunion de fin de phase 2.

Même si un produit est qualifié pour un ou plusieurs de ces programmes, la FDA peut décider ultérieurement qu'il ne réunit plus les conditions de qualification ou décider que la période d'examen ou d'approbation ne sera pas raccourcie ou sera retirée.

Après la reconnaissance de la COVID-19 comme une urgence de santé publique et pandémie mondiale, plusieurs programmes ont été mis en place pour accélérer l'examen des médicaments. Il s'agit notamment de :

- L'EUA : cette autorisation permet à la FDA de contribuer à renforcer la protection de la santé publique nationale contre les menaces chimiques, biologiques, radiologiques et nucléaires en facilitant la disponibilité et l'utilisation des réponses médicales nécessaires en cas d'urgence de santé publique. 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), 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. Par exemple, quelques agents antiviraux, (tels que Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir) et molnupiravir) ainsi que des anticorps monoclonaux REGEN-COV (casirivimab et imdevimab), Bebtelovimab, (sotrovimab et Evusheld (tixagévimab co-packagé avec cilgavimab et administrés ensemble)) ont reçu des EUA pour certaines populations de patients et certaines indications. Cette autorisation peut être révoquée à l'issue d'une urgence de santé publique et son utilisation peut être limitée, par exemple par des mentions d'étiquetage précisant que le produit dispose uniquement d'une EUA et qu'il n'a pas reçu l'autorisation ou l'approbation de la FDA.

- En Europe, l'EMA a mis en place un groupe de travail sur la pandémie de COVID-19, chargé de fournir rapidement des avis scientifiques et d'examiner les données provisoires, sur une base continue, dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (conditionnelle) ou d'une extension d'indication dans le cas de médicaments autorisés.

- Au Royaume-Uni, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a mis en place, dans le cadre du règlement 174, une procédure d'autorisation temporaire pour la fourniture d'un médicament non autorisé en réponse à certains types spécifiques de menaces pour la santé publique.

Exigences post-approbation

Les médicaments commercialisés conformément aux approbations de la FDA sont soumis à une réglementation étendue et permanente de la FDA, y compris, entre autres, des exigences relatives à la tenue de registres, aux rapports périodiques, à l'échantillonnage et à la distribution des produits, à la publicité et à la promotion, ainsi qu'au signalement des effets indésirables liés au produit. Après l'approbation, la plupart des modifications apportées au produit approuvé, telles que l'ajout de nouvelles indications ou d'autres éléments d'étiquetage, sont soumises à l'examen et à l'approbation préalables de la FDA. Il existe également des exigences permanentes concernant les redevances annuelles.

Les fabricants sont soumis à des inspections périodiques inopinées de la part de la FDA et des agences des étatiques pour s'assurer qu'ils respectent les exigences des BPFa. Les modifications du processus de fabrication sont strictement réglementées et, en fonction de leur importance, peuvent nécessiter l'approbation préalable de la FDA avant d'être mises en œuvre. Les réglementations de la FDA exigent également de rechercher et corriger toute divergence par rapport aux BPFa et nous imposent des contraintes en matière d'information et de documentation ainsi qu'à tout fabricant tiers auquel nous pourrions décider de faire appel. Les fabricants doivent donc continuer à consacrer du temps, de l'argent et des efforts dans le domaine de la production et du contrôle de la qualité pour maintenir la conformité aux BPFa et à d'autres aspects de la réglementation.

La découverte de problèmes précédemment inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences applicables peut entraîner des restrictions pour un produit, un fabricant ou un titulaire d'une NDA approuvée, y compris le retrait ou le rappel du produit sur le marché ou d'autres mesures volontaires, à l'initiative de la FDA ou de décisions judiciaires, qui pourraient retarder ou interdire la poursuite de la commercialisation. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant d'une nouvelle législation, peuvent être établies, ou les politiques de la FDA peuvent changer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'approbation réglementaire de nos produits en cours de développement.

La FDA peut retirer son approbation si la conformité avec les exigences et les normes réglementaires n'est pas maintenue ou si des problèmes surviennent après la mise sur le marché du produit. La découverte ultérieure de problèmes précédemment inconnus concernant un produit, y compris des effets indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévue, ou concernant les processus de fabrication, ou le non-respect des exigences réglementaires, peut entraîner des révisions de l'étiquetage approuvé afin d'ajouter de nouvelles informations relatives à la sécurité, l'obligation de réaliser des études ou études cliniques post-commercialisation afin d'évaluer de nouveaux risques en matière de sécurité, ou des restrictions concernant la distribution ou d'autres restrictions dans le cadre d'une SEAR. Les autres conséquences potentielles comprennent notamment :

- des restrictions concernant la commercialisation ou la fabrication du produit ;
- le retrait complet du produit du marché ou le rappel de produit ;
- des amendes, des observations dans le cadre du formulaire 483, des lettres d'avertissement ou des suspensions d'études cliniques post-approbation ;
- le refus de la FDA d'approuver les NDA en cours ou les suppléments aux NDA approuvées, ou la suspension ou la révocation des approbations de produits ;
- la saisie ou la détention de produits, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation de produits ; ou
- des injonctions ou l'imposition de sanctions civiles ou pénales.

La FDA réglemente strictement la commercialisation, l'étiquetage, la publicité et la promotion des produits mis sur le marché. Les médicaments peuvent faire l'objet d'une promotion uniquement pour les indications approuvées et conformément aux dispositions de l'étiquetage approuvé. La FDA et d'autres

agences veillent activement à l'application des lois et réglementations interdisant la promotion d'utilisations non conformes à la notice, et la responsabilité d'une société qui effectuerait une telle promotion inappropriée pourrait être engagée.

En ce qui concerne les programmes d'EUA liés à la COVID-19, la collecte de données après l'approbation devrait être requise, soit sous la forme d'un essai clinique, soit par d'autres méthodes (par exemple, des données réelles). Plusieurs agents antiviraux, tels que 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 des EUA aux États-Unis pour des indications et des groupes de patients spécifiques.

Désignation orpheline et exclusivité

En vertu de la Loi sur les médicaments orphelins, la FDA peut désigner un médicament comme 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 à plus de 200 000 personnes aux États-Unis, où le coût de développement et de mise à disposition du médicament ne sera pas recouvré sur les ventes aux États-Unis. La désignation de médicament orphelin doit être demandée avant de soumettre une BLA. Une fois que la FDA a accordé la désignation de médicament orphelin, l'identité générique de l'agent thérapeutique et son utilisation orpheline potentielle sont divulguées au public par la FDA.

Si un produit bénéficiant de la désignation de médicament orphelin reçoit par la suite une première approbation de la FDA pour un principe actif donné pour la maladie pour laquelle il bénéficie de cette désignation, le produit a droit à l'exclusivité de commercialisation du produit orphelin, ce qui signifie que la FDA ne peut approuver aucune autre demande, sauf dans des circonstances limitées, telles que la démonstration d'une supériorité clinique par rapport au produit bénéficiant de l'exclusivité du médicament orphelin ou si la FDA estime que le détenteur de l'exclusivité du médicament orphelin n'a pas démontré qu'il pouvait assurer la disponibilité de quantités suffisantes du médicament orphelin pour répondre aux besoins des patients souffrant de la maladie ou de l'affection pour laquelle le médicament a été désigné. L'exclusivité des médicaments orphelins n'empêche pas la FDA d'approuver un autre médicament pour la même maladie ou affection, ou le même médicament pour une maladie ou affection différente.

Parmi les autres avantages de la désignation de médicament orphelin figurent des crédits d'impôt pour certaines recherches et une exonération des redevances au titre de la NDA.

Un médicament désigné comme orphelin peut ne pas bénéficier de l'exclusivité propre à ce type de médicaments s'il est approuvé pour une utilisation plus large que l'indication pour laquelle il a reçu la désignation orpheline. En outre, les droits exclusifs de commercialisation des médicaments orphelins aux États-Unis peuvent être perdus si la FDA détermine ultérieurement que la demande de désignation présentait un défaut significatif ou, comme indiqué ci-après, si le second demandeur démontre que son produit est cliniquement supérieur au produit approuvé bénéficiant de l'exclusivité orpheline ou si le fabricant du produit approuvé n'est pas en mesure d'assurer des quantités suffisantes du produit pour répondre aux besoins des patients souffrant de la maladie ou de l'affection rare en question.

Amendements Hatch-Waxman et exclusivité

L'article 505 de la FDCA décrit trois types de demandes d'autorisation de mise sur le marché qui peuvent être soumises à la FDA pour demander l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. Une NDA au titre de l'article 505(b)(1) est une demande qui contient des rapports complets sur les études de sécurité et d'efficacité. Une NDA au titre de l'article 505(b)(2) est une demande qui contient des rapports complets sur les études de sécurité et d'efficacité, mais où au moins une partie des informations requises pour l'approbation provient d'études qui n'ont pas été menées par ou pour le demandeur et pour lesquelles le demandeur n'a pas obtenu de droit de référence ou d'utilisation de la personne par ou pour laquelle les études ont été menées. Cette voie réglementaire permet au demandeur de s'appuyer, en partie, sur les conclusions antérieures de la FDA en matière de sécurité et d'efficacité d'un produit existant, ou sur les publications, pour étayer sa demande. L'article 505(j) établit une procédure d'approbation allégée pour une version générique de produits pharmaceutiques approuvés par le biais de la soumission d'une demande allégée de nouveau médicament (*Abbreviated New Drug Application* ou « ANDA »). Une ANDA prévoit la commercialisation d'un médicament générique dont les principes actifs, la forme posologique, le dosage, la voie d'administration, l'étiquetage, les caractéristiques de performance et l'utilisation prévue sont identiques, entre autres, à ceux d'un produit précédemment approuvé. Les ANDA sont qualifiées d'« allégées », car elles ne sont généralement pas tenues d'inclure des données précliniques (sur l'animal) et cliniques (sur l'homme) pour établir la sécurité et l'efficacité. En revanche, les demandeurs de génériques doivent démontrer scientifiquement que leur produit est bioéquivalent au médicament innovant ou qu'il agit de la même manière, au moyen de tests in vitro, in vivo ou autres. La version générique doit délivrer la même quantité de principes actifs dans la circulation sanguine d'un sujet dans le même laps de temps que le médicament innovant et peut souvent être substituée par les pharmaciens dans les ordonnances portant sur le médicament inscrit sur la liste de référence. Pour obtenir l'approbation d'un médicament par le biais d'une NDA, les demandeurs sont tenus d'indiquer à la FDA chaque brevet dont les assertions couvrent le médicament du demandeur ou une méthode d'utilisation dudit médicament. Lorsqu'un médicament est approuvé, chacun des brevets indiqués dans la demande d'autorisation est publié dans l'Orange Book de la FDA. Les médicaments figurant dans l'Orange Book peuvent, à leur tour, être cités par des concurrents potentiels à l'appui de l'approbation d'une ANDA ou d'une NDA selon l'article 505(b)(2).

Lors de la soumission d'une ANDA ou d'une NDA selon l'article 505(b)(2), le demandeur doit attester à la FDA (1) qu'aucune information sur le brevet du médicament faisant l'objet de la demande n'a été soumise à la FDA ; (2) que ce brevet a expiré ; (3) que le brevet arrive à sa date d'expiration ; ou (4) que ce brevet est invalide ou qu'il ne portera pas atteinte à la fabrication, l'utilisation ou la vente du médicament faisant l'objet de la demande. En général, l'ANDA ou la NDA selon l'article 505(b)(2) ne peut pas être approuvée tant que tous les brevets indiqués n'ont pas expiré, sauf si le demandeur conteste un brevet indiqué par le biais du dernier type de certification, également connu sous le nom de certification au titre du paragraphe IV. Si le demandeur ne conteste pas les brevets indiqués ou précise qu'il ne cherche pas à faire approuver une méthode d'utilisation brevetée, la demande d'ANDA ou de NDA selon l'article 505(b)(2) ne sera pas approuvée tant que tous les brevets indiqués revendiquant le produit référencé n'auront pas expiré.

Si le demandeur d'une ANDA ou d'une NDA selon l'article 505(b)(2) a fourni une certification au titre du paragraphe IV à la FDA, il doit envoyer une notification de la certification aux titulaires de la NDA et du brevet une fois que la demande de dépôt a été acceptée par l'autorité. Le titulaire de la NDA et le titulaire du brevet peuvent alors engager un procès en contrefaçon de brevet en réponse à la notification de la certification au titre du paragraphe IV. Si la certification au titre du paragraphe IV est contestée par un titulaire de NDA ou si le ou les titulaires du brevet contestent la certification, la FDA ne peut approuver cette demande avant le premier des délais suivants : 30 mois à compter de la réception de la notification de la certification au titre du paragraphe IV ; l'expiration du brevet ; la date à laquelle la procédure en contrefaçon concernant chacun de ces brevets a fait l'objet d'une décision favorable au demandeur ou a été réglée ; ou tout autre délai plus court ou plus long qui pourrait être ordonné par un tribunal. Cette interdiction est généralement désignée par l'expression « sursis de 30 mois ». Lorsqu'un demandeur d'ANDA ou de NDA selon l'article 505(b)(2) dépose une certification au titre du paragraphe IV, le titulaire de la NDA ou le ou les titulaires du brevet prennent régulièrement des mesures pour déclencher le sursis de 30 mois, en reconnaissant que la résolution du litige relatif au brevet peut prendre de nombreux mois, voire plusieurs années.

La FDA ne peut pas non plus approuver une ANDA ou une NDA selon l'article 505(b)(2) tant que toutes les exclusivités non liées aux brevets indiqués dans l'Orange Book pour le médicament de référence de marque n'ont pas expiré. Par exemple, un fabricant de produits pharmaceutiques peut obtenir cinq ans d'exclusivité non brevetée lors de l'approbation par la FDA d'une nouvelle entité chimique (NEC), qui est un médicament contenant un fragment actif qui n'a pas été approuvé par la FDA dans le cadre d'une autre NDA.

Un « fragment actif » désigne la molécule responsable de l'action physiologique ou pharmacologique de la substance médicamenteuse. Pendant cette période d'exclusivité de cinq ans, la FDA ne peut accepter de déposer (et donc d'approuver) toute ANDA visant à obtenir l'approbation d'une version générique de ce médicament ou toute NDA selon l'article 505(b)(2) qui repose sur l'approbation du médicament par la FDA, sous réserve que cette dernière puisse accepter une ANDA quatre ans après le début de la période d'exclusivité de la NEC si le demandeur de l'ANDA dépose également une certification au titre du paragraphe IV.

Un médicament, y compris un médicament approuvé en vertu de l'article 505(b)(2), peut obtenir une période d'exclusivité de trois ans pour une condition d'approbation particulière ou la modification d'un produit commercialisé, telle qu'une nouvelle formulation d'un produit déjà approuvé, si une ou plusieurs nouvelles études cliniques (autres que des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence) sont essentielles à l'approbation de la demande et ont été menées/financées par le demandeur. Dans ce cas, la FDA ne peut pas approuver une ANDA ou une demande selon l'article 505(b)(2) pour la modification protégée avant que la période d'exclusivité de trois ans ne soit écoulée. Toutefois, contrairement à l'exclusivité des NEC, la FDA peut accepter une demande et entamer la procédure d'examen pendant la période d'exclusivité.

Autres lois sur les soins de santé et exigences de conformité

Les entreprises pharmaceutiques américaines sont soumises à des réglementations supplémentaires en matière de santé et à leur application par le gouvernement fédéral et par les autorités étatiques et des juridictions étrangères dans lesquelles elles exercent leurs activités. Cette législation comprend, sans caractère limitatif, les lois et réglementations fédérales et étatiques relatives à la lutte contre les pots-de-vin, la fraude et les abus, les fausses réclamations, la protection de la vie privée et la sécurité, ainsi que les lois et réglementations relatives à la transparence des médecins. Si les opérations des sociétés pharmaceutiques s'avèrent être en violation de l'une de ces lois ou de toute autre réglementation gouvernementale applicable, ces entreprises peuvent être soumises à des sanctions, y compris, sans caractère limitatif, des sanctions civiles et pénales, des dommages et intérêts, des amendes, la réduction ou restructuration des opérations, l'exclusion de la participation aux programmes de soins de santé fédéraux et étatiques, et l'emprisonnement.

Couverture et remboursement

Les ventes de tout produit dépendent en partie du niveau de couverture de ce produit par des tiers payeurs, tels que les programmes de soins de santé fédéraux, étatiques et étrangers, les assurances commerciales et les organismes de soins de santé sous contrat de gestion, ainsi que du niveau de remboursement de ce produit par des tiers. Les décisions des tiers payeurs concernant l'étendue de la couverture et le montant du remboursement sont prises au cas par cas. Ces tiers payeurs réduisent souvent les remboursements des produits médicaux, des médicaments et des services. En outre, le gouvernement américain, les assemblées législatives des États fédérés et les gouvernements étrangers ont continué de mettre en œuvre des programmes de maîtrise des coûts, y compris des contrôles des prix, des restrictions de la couverture et des remboursements et des exigences sur la substitution des médicaments génériques. L'adoption de contrôles des prix, de mesures de maîtrise des coûts et de politiques plus restrictives dans les juridictions où des contrôles et des mesures sont déjà en place, pourrait limiter davantage les ventes de tout produit. La diminution du remboursement d'un produit par un tiers ou la décision d'un tiers payeur de ne pas couvrir un produit pourrait en réduire l'utilisation du produit et faire baisser la demande des patients, ce qui aurait un effet négatif significatif sur les ventes. Même après l'approbation d'un produit par la FDA, par exemple, l'impossibilité d'obtenir la couverture d'un tiers payeur peut avoir un effet négatif significatif sur les ventes. Les gouvernements fédéral et étatique continuent de promulguer de nouvelles politiques et réglementations qui peuvent également avoir un effet négatif sur les ventes. Ces lois et règlements peuvent restreindre, interdire ou empêcher la mise en œuvre d'un large éventail de programmes de tarification, de rabais, de commercialisation, de promotion, de commission sur les ventes, d'incitations et d'autres activités commerciales. En outre, il n'existe aucune politique uniforme en matière de couverture et de remboursement des produits pharmaceutiques parmi les tiers payeurs aux États-Unis. Enfin, bien que les payeurs s'appuient souvent sur la politique de couverture du régime Medicare pour établir leurs politiques de couverture et de remboursement, chacun d'eux prend des décisions indépendantes et distinctes concernant l'étendue de la couverture et le montant du remboursement à effectuer.

Réforme des soins de santé

En mars 2010, l'ex-président Barak Obama a signé la loi Affordable Care Act sur les soins abordables, qui a considérablement changé la manière dont les soins de santé sont financés par les

assureurs publics et privés aux États-Unis, et a eu un impact significatif sur l'industrie pharmaceutique. Cette loi contient différentes dispositions, qui régissent notamment les inscriptions aux programmes fédéraux de soins de santé, les ajustements de remboursement et les modifications en matière de fraude et d'abus. En outre, elle augmente de 15,1 % à 23,1 % le niveau minimum des rabais payables par les fabricants de médicaments de marque au titre du régime Medicaid ; elle impose la collecte des rabais pour les médicaments payés par les organismes de soins sous contrat de gestion du régime Medicaid ; elle exige des fabricants qu'ils participent à un programme de rabais pour les personnes non couvertes, dans le cadre duquel ils doivent accepter d'offrir des rabais de 50 % au point de vente sur les prix négociés des médicaments de marque applicables aux bénéficiaires éligibles pendant la période d'absence de couverture, comme condition pour que les médicaments de patients ambulants du fabricant soient couverts par la Partie D du régime Medicare ; et elle impose une redevance annuelle non déductible payable à certains programmes fédéraux par toute entité qui fabrique ou importe des médicaments de marque vendus 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. D'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées depuis l'entrée en vigueur de la loi Affordable Care Act, notamment des réductions globales des paiements aux professionnels de santé du régime Medicare à hauteur de 2 % par exercice pour certains d'entre eux, ainsi que des réductions supplémentaires des paiements à plusieurs types de professionnels de santé du régime Medicare.

En outre, les gouvernements ont récemment porté une attention accrue à la manière dont les fabricants fixent les prix de leurs produits commercialisés, ce qui a donné lieu à plusieurs enquêtes du Congrès et à des projets de loi visant notamment à rendre plus transparente la fixation des prix des produits, à examiner la relation entre la fixation des prix et les programmes des fabricants concernant les patients, et à modifier les méthodes de remboursement des programmes gouvernementaux pour les produits pharmaceutiques. Les différents États des États-Unis sont également devenus de plus en plus actifs dans la mise en œuvre de réglementations destinées à contrôler la tarification des produits pharmaceutiques, 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.

Loi CARES

En mars 2020, le Congrès américain a adopté la loi Coronavirus Aid, Relief, and Economic Security Act (CARES Act), un programme d'aide de 2 000 milliards de dollars créé en réponse à la pandémie de COVID-19 qui sévit aux États-Unis. Bien que le Congrès ait affecté une part importante de l'aide de la loi CARES aux professionnels et aux établissements de santé en première ligne de la crise du COVID-19, il a également alloué 940 millions de dollars au National Institutes of Health, la principale agence gouvernementale américaine chargée de la recherche biomédicale. En outre, pour les sociétés qui s'engagent dans des recherches impliquant des coûts courants payables par les programmes fédéraux de soins de santé, tels que les régimes Medicare et Medicaid, la loi CARES comprend un certain nombre de mesures destinées à assouplir les restrictions, à améliorer la couverture, voire à accélérer le remboursement de ces coûts courants dans des circonstances limitées. Bien que l'aide financière et l'assouplissement des restrictions prévus par la loi CARES soient spécifiquement destinés à répondre à l'urgence de la pandémie de COVID-19 et soient donc généralement temporaires, l'ampleur et la portée des aides offertes par la loi pourraient avoir un impact positif à long terme (même au-delà de la pandémie) sur la croissance des sociétés spécialisées dans les sciences et la biotechnologie, notamment des entreprises en phase de démarrage engagées dans la recherche liée à la COVID-19.

Loi Foreign Corrupt Practices Act (FCPA)

Nos activités commerciales peuvent être soumises à la loi Foreign Corrupt Practives Act (FCPA) sur les pratiques de corruption à l'étranger et à des lois, réglementations ou à des règles de lutte contre la corruption similaires des autres pays dans lesquels nous exerçons des activités. La loi FCPA interdit généralement d'offrir, de promettre, de donner ou d'autoriser d'autres personnes à donner, directement ou indirectement, un élément de valeur à un représentant d'un gouvernement non américain afin d'influencer une action officielle ou d'obtenir ou de conserver un marché. La loi FCPA impose également aux sociétés cotées d'établir et de conserver des livres et des registres qui reflètent fidèlement et exactement les transactions de la société et de concevoir et de maintenir un système adéquat de contrôle comptable interne. Notre activité est fortement réglementée et implique donc une interaction importante avec des représentants

du gouvernement, notamment de pays étrangers. En outre, dans de nombreux autres pays, les professionnels de santé qui prescrivent des produits pharmaceutiques sont employés par leur gouvernement, et les acheteurs de produits pharmaceutiques sont des entités gouvernementales ; par conséquent, nos relations avec ces prescripteurs et ces acheteurs sont soumises à la loi FCPA. Rien ne garantit que tous nos employés, agents, fournisseurs, fabricants, entrepreneurs ou collaborateurs, ou ceux de nos filiales, se conformeront à toutes les lois et réglementations en vigueur, en particulier du fait de leur importante complexité. Les violations de ces lois et règlements pourraient entraîner des amendes, des sanctions pénales à notre encontre, à l'encontre de nos dirigeants ou de nos employés, la fermeture d'installations, y compris celles de nos fournisseurs et de nos fabricants, l'obligation d'obtenir des licences d'exportation, la cessation des activités commerciales dans les pays soumis à des sanctions, la mise en œuvre de programmes de conformité et l'interdiction d'exercer nos activités. De telles violations pourraient inclure des interdictions frappant notre capacité à proposer nos produits dans un ou plusieurs pays, ainsi que des difficultés à fabriquer ou à poursuivre le développement de nos produits, et pourraient nuire à notre réputation, à notre marque, à nos efforts d'expansion à l'international, à notre capacité à attirer et à fidéliser des employés, ainsi qu'à nos activités, nos perspectives, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Développement de médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Union européenne, nos candidats-médicaments peuvent également être soumis à de nombreuses exigences réglementaires. Comme aux États-Unis, les médicaments peuvent être commercialisés uniquement si une autorisation de mise sur le marché a été délivrée par les agences réglementaires compétentes.

De même, les différentes étapes de la recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à des contrôles réglementaires importants. Les essais cliniques de médicaments dans l'Union européenne doivent être réalisés conformément aux réglementations nationales et aux normes internationales de BPC, ainsi qu'aux nouvelles lignes directrices de l'EMA et des autorités réglementaires nationales compétentes concernant le contexte de la pandémie de COVID-19.

Les essais cliniques sont actuellement régis par le règlement de l'UE n° 536/2014/CE relatif aux essais cliniques adopté le 16 avril 2014 et abrogeant la directive 2001/20/CE, qui établit des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'Union européenne, ainsi que par la directive 2005/28/CE sur les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les lignes directrices du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH) sur les BPC

.. Le règlement sur les essais cliniques s'applique à compter du 31 janvier 2022. Les essais cliniques autorisés en vertu de la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques peuvent continuer à être menés jusqu'au 31 janvier 2025 en vertu de ladite directive. Une demande de transition pour les essais en cours couverts par la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques au règlement sur les essais cliniques devra être soumise et autorisée avant le 31 janvier 2025, date de la fin de la période de transition.

Avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé dans chacun des États membres de l'UE où l'essai doit être mené par deux organismes distincts : l'autorité nationale compétente (ANC), et un comité d'éthique national (CE). Toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (*suspected unexpected serious adverse reaction*, SUSAR) du médicament étudié survenus au cours de l'essai clinique doivent être signalées à l'ANC et aux CE de l'État membre où ils ont été observés. Le règlement impose également la communication chaque année d'un rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (*Drug Safety Update Report*, DSUR) aux autorités compétentes et au CE, ainsi que des règles de transparence publique.

Examen et approbation des médicaments dans l'Union européenne

Dans l'EEE (qui comprend les 27 États membres de l'Union européenne (post-Brexit) plus la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein), les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'après délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les AMM peuvent être délivrées soit au niveau central (AMM communautaire), soit au niveau national (AMM nationale).

L'AMM communautaire est délivrée de manière centralisée par la Commission européenne une fois que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a émis un avis positif sur la base d'un

dossier d'AMM évalué dans le cadre de la procédure centralisée. L'AMM communautaire est valable sur l'ensemble du territoire de l'UE et sera reconnue dans les autres États membres de l'EEE, à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein, qui délivrent leurs propres AMM nationales. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits tels que les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée pour le traitement des troubles neurodégénératifs, des cancers ou du diabète. Elle est facultative pour les produits contenant une nouvelle substance active non encore autorisée dans l'EEE, ou pour les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique importante ou qui sont dans l'intérêt de la santé publique dans l'Union européenne. La Commission européenne peut également accorder une AMM conditionnelle avant d'obtenir les données cliniques complètes requises pour une demande d'AMM complète. Ces AMM conditionnelles peuvent être accordées pour des candidats-médicaments (y compris des médicaments désignés comme produits médicaux orphelins) si :

- le rapport bénéfice/risque du candidat-médicament est positif ;
- il est probable que le demandeur sera en mesure de fournir les données complètes requises sur les essais cliniques ;
- le produit répond à un besoin médical non satisfait ; et
- le bénéfice pour la santé publique de la mise à disposition immédiate sur le marché du médicament concerné l'emporte sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires restent nécessaires.

Une AMM conditionnelle peut comporter des obligations spécifiques dont doit s'acquitter le titulaire de l'AMM, notamment des obligations relatives à l'achèvement des études en cours ou nouvelles et à la collecte de données de pharmacovigilance. Les AMM conditionnelles sont valables un an et peuvent être renouvelées chaque année si le rapport bénéfice/risque reste positif et après évaluation des conditions supplémentaires ou modifiées et/ou des obligations spécifiques.

Les AMM nationales sont délivrées au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et couvrent uniquement leur propre territoire. Des AMM nationales sont disponibles pour les produits n'entrant pas dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée. Par conséquent, nos candidats-médicaments seront approuvés par le biais d'AMM communautaires.

Dans le cadre des procédures susmentionnées, avant d'accorder l'AMM, l'EMA ou les autorités compétentes des États membres de l'EEE évaluent le rapport bénéfice/risque du produit sur la base de critères scientifiques portant sur sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Conformément au règlement (CE) n° 1901/2006, ou « règlement pédiatrique », toutes les demandes d'AMM de nouveaux médicaments, ainsi que toutes les demandes de nouvelles indications de médicaments approuvés, doivent inclure, pour être valables, outre les informations et documents visés dans la directive 2001/83/CE, les résultats de toutes les études effectuées et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé par les autorités réglementaires et le demandeur, à moins que le médicament ne soit exempté en raison d'un report ou d'une dérogation de l'EMA.

Avant que l'EMA ne puisse commencer l'évaluation d'une demande d'AMM communautaire, elle doit s'assurer que le demandeur s'est conformé au PIP approuvé. Le demandeur et l'EMA peuvent, lorsque cette démarche est dûment justifiée, convenir de modifier un PIP pour faciliter la validation. Les modifications ne sont pas toujours possibles ; leur agrément peut prendre plus de temps que la période de validation ne le permet ; et elles peuvent également contraindre le demandeur à retirer sa demande d'AMM et à mener des études non cliniques et cliniques supplémentaires. Les produits qui obtiennent une AMM sur la base des essais cliniques pédiatriques menés conformément au PIP peuvent bénéficier d'un certificat complémentaire de protection (s'il existe au moment de l'approbation) qui proroge de six mois la protection ou, dans le cas des médicaments orphelins, d'une prorogation de deux ans de l'exclusivité commerciale des médicaments. Cet avantage pédiatrique est soumis à des conditions spécifiques et n'est pas automatiquement disponible lorsque des données conformes au PIP sont élaborées et soumises.

Médicaments orphelins

Dans l'Union européenne, le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, tel que modifié, stipule qu'un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir que les trois conditions cumulatives suivantes sont réunies :

- le produit est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ;

- il ne touche pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'Union européenne au moment où la demande est introduite, ou le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique dans l'Union européenne et il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans l'Union européenne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ; et

- il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans l'Union européenne ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.

Conformément au règlement (CE) nº 847/2000 du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique », une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin doit être introduite à tout stade de développement du médicament avant le dépôt d'une demande d'AMM.

L'Union européenne propose des mesures d'incitation pour favoriser le développement de médicaments orphelins désignés (aide au protocole, réduction des frais, etc.) et offre des possibilités d'exclusivité commerciale. Conformément au règlement (CE) nº 141/2000 précité, les produits bénéficiant d'une désignation orpheline dans l'Union européenne peuvent obtenir une exclusivité commerciale pendant plusieurs années dans l'Union européenne après l'AMM.

Si une AMM communautaire est accordée pour un médicament orphelin, les autorités réglementaires n'accepteront pas, pendant une période généralement de dix ans, une autre demande d'AMM, ni n'accorderont une AMM ou n'accepteront une demande d'extension d'une AMM existante, pour la même indication thérapeutique. Cette période peut toutefois être réduite à six ans si, à la fin de la cinquième année, il est établi, pour le médicament concerné, que les critères précités pour la désignation de médicament orphelin ne sont plus remplis, c'est-à-dire s'il est démontré, sur la base des preuves disponibles, que le produit est suffisamment rentable pour ne pas justifier le maintien de l'exclusivité commerciale.

Conformément au règlement (CE) nº 1901/2006, pour les médicaments orphelins, au lieu d'une prorogation du certificat complémentaire de protection, la période de 10 ans d'exclusivité du marché orphelin doit être portée à 12 ans si l'exigence relative aux données sur l'utilisation dans la population pédiatrique est pleinement satisfaite (c'est-à-dire lorsque la demande contient les résultats de toutes les études réalisées dans le cadre du PIP approuvé et que la déclaration attestant la conformité de la demande à ce PIP est incluse dans l'AMM).

Nonobstant ce qui précède, une AMM peut être accordée, pour la même indication thérapeutique, à un médicament similaire si :

- le titulaire de l'AMM du médicament orphelin original a donné son accord au second demandeur ;

- le titulaire de l'AMM du médicament orphelin original n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes du médicament ; ou

- le second demandeur peut établir dans sa demande que le second médicament, bien que similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur.

Le règlement (CE) nº 141/2000 précité prévoit d'autres mesures d'incitation concernant les médicaments orphelins.

Contrôles post-approbation

Le titulaire d'une AMM doit se conformer aux exigences de l'UE applicables à la fabrication, à la commercialisation, à la promotion et à la vente des médicaments. En particulier, le titulaire de l'AMM doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance et nommer une personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance, (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*, ou QPPV), qui est chargée de la surveillance de ce système et qui résidera et exercera ses activités dans l'UE. Parmi les principales obligations figurent la notification accélérée des effets indésirables graves présumés et la présentation de rapports périodiques actualisés de sécurité (*periodic safety update reports*, ou PSUR).

Toute nouvelle demande doit être accompagnée d'un plan de gestion des risques (*risk management plan*, ou RMP), à soumettre à l'EMA, décrivant le système de gestion des risques que la société mettra en place et documentant les mesures visant à prévenir ou à minimiser les risques associés au produit. Les autorités réglementaires peuvent également imposer des obligations spécifiques comme condition de l'AMM. Ces mesures de minimisation des risques ou obligations post-approbation peuvent inclure une surveillance supplémentaire de la sécurité, une soumission plus fréquente des PSUR, ou la réalisation d'essais cliniques supplémentaires ou d'études de sécurité post-approbation. Les RMP et les PSUR sont systématiquement mis à la disposition des tiers qui en font la demande, sous réserve d'une expurgation limitée. Toutes les activités de publicité et de promotion du produit doivent être conformes à la synthèse approuvée des caractéristiques du produit et, par conséquent, toute promotion pour un autre usage est interdite. La publicité directe auprès des consommateurs pour les médicaments délivrés sur ordonnance est également interdite dans l'Union européenne. Bien que les exigences générales en matière de publicité et de promotion des médicaments soient établies par les directives de l'UE, les détails sont régis par les réglementations de chaque État membre de l'UE et peuvent varier d'un pays à l'autre.

Remboursement

L'Union européenne offre à ses États membres la possibilité de restreindre la gamme de médicaments remboursables par leur régime national d'assurance maladie et de contrôler les prix des médicaments à usage humain. Un État membre peut approuver le prix spécifique d'un médicament ou adopter un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. En France, par exemple, l'accès effectif au marché s'appuiera sur des accords avec les hôpitaux et les produits pourront être remboursés par la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM). Le prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie est négocié avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). Rien ne garantit qu'un pays qui contrôle les prix ou limite le remboursement des produits pharmaceutiques autorisera des accords favorables pour le remboursement et le prix de l'un de nos candidats-médicaments.

Historiquement, les produits lancés dans l'Union européenne ne suivent pas les structures de prix des États-Unis et les prix ont généralement tendance à être nettement moins élevés.

Autres questions réglementaires européennes

Cadre réglementaire français pour le développement clinique

En France, la directive n° 2001/20/CE, qui a été transposée en droit français, établit un système d'autorisation préalable et exige l'avis favorable préalable d'un comité d'éthique.

Les parties à une demande d'autorisation d'un essai clinique (*clinical trial application*, ou CTA) doivent utiliser un modèle de CTA (« autorisation unique » ou convention unique) pour organiser la conduite d'essais cliniques interventionnels à des fins commerciales, ainsi que des modèles spécifiques d'annexes à cet accord. L'utilisation du modèle de convention unique est obligatoire si la recherche a lieu dans un établissement de santé publique, une maison de santé ou un centre de santé en France. Une fois conclue, la CTA est communiquée pour information par le promoteur à l'Ordre national des médecins dans les plus brefs délais.

Le traitement des données à caractère personnel, y compris les données de santé, collectées lors des essais cliniques doit être conforme au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 et à la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, mettant en œuvre les exigences du règlement (UE) 2016/679, ainsi qu'aux lignes directrices de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). En ce qui concerne les traitements

automatisés ayant pour finalité la recherche ou les études cliniques, des formalités doivent être accomplies auprès de la CNIL, afin d'obtenir l'autorisation de traiter des données à caractère personnel. Il existe toutefois des normes simplifiées.

La loi nº 2011-2012 du 29 décembre 2011, ou Loi Bertrand, visant à renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, telle que modifiée (et ses décrets d'application), a introduit en droit français des dispositions relatives à la transparence des honoraires perçus par certains professionnels de santé de la part des industries de produits de santé, c'est-à-dire des entreprises fabriquant ou commercialisant des produits de santé (article L.1453-1 du Code de la santé publique). Le décret nº 2016-1939 du 28 décembre 2016 précise que les entreprises qui produisent ou commercialisent des produits à finalité sanitaire (médicaments, dispositifs médicaux, etc.) en France doivent rendre publics (principalement sur un site internet public spécifique disponible à l'adresse suivante : https://www.entreprises-transparence.sante.gouv.fr) les avantages et rémunérations versés aux professionnels de santé d'un montant égal ou supérieur à 10 euros, ainsi que les conventions conclues avec ces derniers, avec des informations détaillées sur chaque convention (l'objet précis de la convention, sa date de signature, sa date d'échéance, le montant total versé au professionnel de santé, etc.) Une autre déclaration doit également être déposée auprès de l'organisme professionnel de santé compétent. Plusieurs décrets ont élargi le champ d'application de ces déclarations. Par exemple, en vertu du décret nº 2019-1530 du 30 décembre 2019, les entreprises devront également divulguer les conventions conclues avec les personnes qui présentent un ou plusieurs produits de santé dans les médias ou les réseaux sociaux de manière à influencer le public.

La loi nº 2011-2012 a également renforcé les règles anti-cadeaux en France. Suite à des modifications ultérieures en 2017 et 2019, les nouveaux articles L. 1453-3 et suivants du Code de la santé publique ont modifié le régime anti-cadeaux et ont élargi le champ de l'interdiction générale de paiement des fabricants de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux aux professionnels de la santé, pour couvrir largement toute entreprise produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire, que le paiement des produits soit ou non remboursé par le système de sécurité sociale français (nouveaux articles L. 1453-3 et suivants du Code de la santé publique). La dérogation doit être soumise à l'organisme professionnel de santé compétent. En outre, les sanctions encourues en cas de non-respect des exigences du régime anti-cadeaux par une entreprise de soins de santé peuvent entraîner une amende pouvant atteindre 750 000 euros.

Programme d'accès précoce

Le programme d'accès précoce est régi par la loi française sur la santé publique, art. L5121-12. Il s'agit d'une disposition réglementaire exceptionnelle et temporaire qui permet de mettre des médicaments non approuvés ou des utilisations non approuvées de médicaments approuvés à la disposition des patients en attendant la délivrance de l'AMM. Cette disposition réglementaire est envisagée lorsque les critères suivants sont remplis :

- la maladie est rare ou grave ;
- il existe un besoin non satisfait ;
- le traitement n'a pas pu être reporté ;
- le médicament est présumé être un médicament innovant.

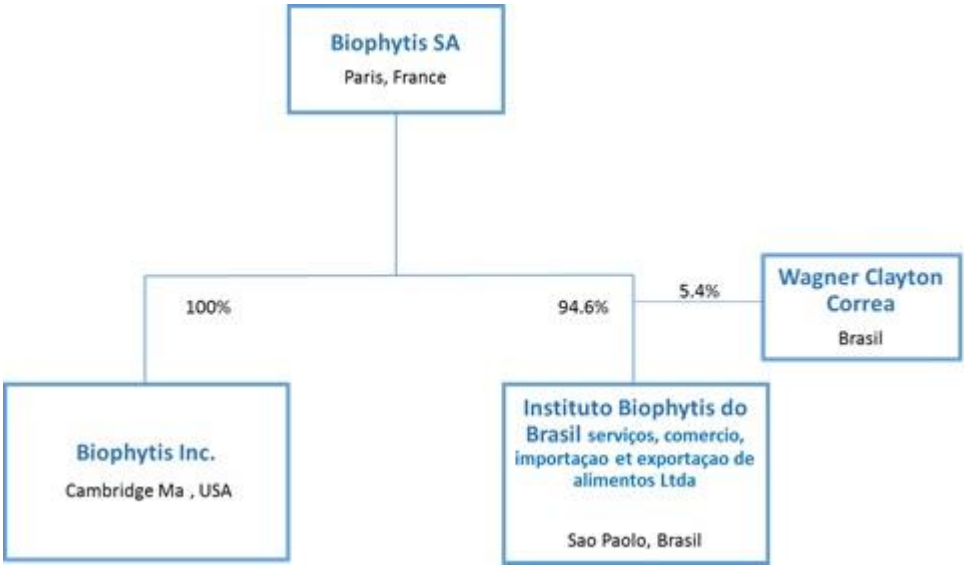
L'autorisation d'un programme d'accès précoce en France est délivrée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en tenant compte de l'avis des autorités compétentes françaises (ANSM) chargées d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament concerné dans l'indication recherchée du programme d'accès précoce. L'entreprise qui sollicite un tel programme doit soumettre un dossier contenant des données cliniques et non cliniques de qualité, un engagement à demander une AMM dans les deux ans suivant l'autorisation du programme d'accès précoce et un protocole pour la collecte de données cliniques sur la sécurité et l'efficacité des patients. Cette collecte de données est maintenue jusqu'à la fin du programme et des rapports périodiques doivent être soumis aux autorités compétentes. Une fois approuvé, le programme d'accès précoce est valable jusqu'à la commercialisation effective du médicament, sauf si les critères d'éligibilité précités ne sont plus remplis, si l'entreprise ne respecte pas son engagement de demander une

AMM, pour des motifs de santé publique, de non-respect de l'obligation de collecter des données cliniques sur les patients, si le rapport bénéfice/risque n'est plus présumé positif ou si le résultat de l'évaluation du dossier d'AMM est négatif.

Statut de l'entreprise pharmaceutique française

En France, il existe un statut réglementé d'établissement pharmaceutique et de société d'exploitation, qui nous permet de fabriquer et de commercialiser des candidats-médicaments. L'obtention d'une licence d'établissement pharmaceutique, aussi bien en tant que distributeur ou qu'en tant que fabricant, nécessite le dépôt d'un dossier de demande auprès de l'ANSM. Le dossier de demande varie en fonction du type de demande (licence de distribution ou licence de fabrication). L'ANSM accorde cette licence après avoir vérifié que l'entreprise dispose des locaux adéquats, du personnel nécessaire et des procédures appropriées pour mener à bien les activités pharmaceutiques proposées.

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 183 000 euros au titre de l'année 2022. 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.

Annexe 2 – Risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Notre activité est soumise à différents risques et incertitudes susceptibles de l'affecter, ainsi que notre situation financière, nos résultats d'exploitation, nos flux de trésorerie et nos perspectives. Ces risques, qui sont plus amplement décrits ci-après, comprennent, sans caractère limitatif :

- Risques liés à nos Antécédents d'Exploitation Limités, à notre Situation Financière et à nos Besoins en Capitaux
    - Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique, dont les produits n'ont pas été approuvés ou autorisés à la vente, affichant un historique de pertes, et nous aurons besoin de capitaux complémentaires significatifs pour atteindre nos objectifs.

- Nous sommes susceptibles de dépendre d'avances financières remboursables et de subventions publiques non remboursables octroyées par le gouvernement français.

- Nous disposons de ressources limitées et pouvons être confrontés à des difficultés liées à la définition de priorités pour le développement de candidats-médicaments.

- Notre endettement pourrait limiter nos activités et nous rendre plus vulnérables à des conditions économiques défavorables.

- Nous avons été et pouvons continuer à être affectés par des pandémies ou des épidémies, dont l'épidémie actuelle de COVID-19, ou par l'émergence d'autres maladies infectieuses.

- Risques liés à notre activité

  - Le développement clinique est un processus long et coûteux et nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire ou l'autorisation d'utilisation d'urgence pour nos candidats-médicaments.

  - Nous pourrions avoir des difficultés à recruter des patients ou à trouver et fidéliser les chercheurs nécessaires pour réaliser des études cliniques.

  - Nos candidats-médicaments pourraient avoir des effets secondaires indésirables.

  - Nos candidats-médicaments peuvent ne pas être acceptés par les médecins et adoptés par les patients.

  - Nous dépendons de tiers pour l'approvisionnement en matières premières et pour la réalisation de nos études précliniques et de nos essais cliniques.

  - Nous sommes confrontés à une concurrence importante.

  - Nous serons confrontés à des restrictions gouvernementales concernant les prix et les remboursements.

  - Nous devrons mettre en place ou garantir des capacités de vente.

  - Nous pourrions être confrontés à des difficultés pour attirer et retenir les cadres supérieurs et le personnel scientifique clé.

  - Nous pourrions faire l'objet de poursuites en matière de responsabilité du fait des produits.

  - Nos collaborations actuelles et futures pourraient ne pas être couronnées de succès.

  - Nous pourrions être confrontés à des perturbations importantes de nos systèmes informatiques ou à des violations de la sécurité des données et/ou à des comportements répréhensibles commis par nos employés ou nos prestataires indépendants.

  - Nos employés et nos prestataires indépendants peuvent avoir des comportements répréhensibles ou entreprendre des activités inappropriées.

  - Nous pourrions ne pas être en mesure de respecter les lois et réglementations en matière d'environnement.

- Risques relatifs à la propriété intellectuelle

  - Nous devons protéger notre propriété intellectuelle et nos droits de propriété.

  - Nous pourrions ne pas être en mesure de résoudre les litiges concernant la violation ou l'appropriation illicite de nos droits de propriété ou des droits de propriété de tiers.

- Risques liés à la réglementation gouvernementale

- Même si nous obtenons l'approbation réglementaire de nos produits, ceux-ci resteront soumis à un examen réglementaire permanent minutieux.

- L'éradication totale ou substantielle de la COVID-19 pourrait réduire ou éliminer la demande de notre produit, Sarconeos (BIO101) pour cette indication.

- 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.

- Nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de médicament orphelin, si nous cherchons à l'obtenir.

- Notre activité sera affectée par la législation en matière de santé et par nos relations avec les chercheurs, les professionnels de la santé, les consultants, les tiers payeurs, les associations de patients et les clients.

- Les lois américaines et étrangères sur la lutte contre la corruption et le blanchiment d'argent auront un impact sur nos activités.

- Nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir certains avantages fiscaux applicables aux entreprises technologiques françaises.

- Nous serons affectés par la législation fiscale américaine relative à nos activités.

- Risques liés à la détention d'ADS et d'actions ordinaires et à notre statut de société non américaine ayant le statut d'émetteur privé étranger

  - Les exigences liées au statut de société cotée américaine peuvent limiter nos ressources.

  - Un marché actif pour nos ADS pourrait ne pas se développer et le prix de marché de nos titres de participation pourrait être volatil.

  - Nous pouvons être exposés au risque de change.

  - Le grand nombre de bons de souscription et d'instruments de dette convertibles en circulation pourrait avoir un effet dilutif sur nos actionnaires, et le prix de nos titres pourrait être affecté par des ventes futures massives de nos titres.

  - Les investisseurs américains pourraient avoir des difficultés à intenter une action civile à l'encontre de notre Société, de nos administrateurs et des membres de notre direction, ainsi que des experts cités dans ce rapport annuel, et pourraient ne pas avoir droit à un procès concernant les réclamations liées au contrat de dépôt.

  - Nos documents constitutifs et la législation française sur les sociétés peuvent retarder ou décourager une tentative de prise de contrôle.

  - La capacité des détenteurs d'ADS à exercer leurs droits de vote, à participer à tout droit de souscription préférentiel futur, à recevoir des dividendes ou à céder leurs ADS.

  - Notre statut d'émetteur privé étranger et d'« entreprise émergente en croissance » (*emerging growth company*) peut ne pas attirer certains investisseurs.

  - Le fait d'être désigné comme une société d'investissement étrangère passive comporte des risques.

  - Nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir un contrôle interne efficace sur l'information financière.

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

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 25,5 millions d'euros, 31,2 millions d'euros et 24,3 millions d'euros (24,7 millions de dollars) (converties uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,0666 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2022) pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2020, 2021 et 2022. 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 2022, nous disposions de ressources en capital composées de trésorerie et d'équivalents de trésorerie d'un montant de 11,1 millions d'euros (11,8 millions de dollars) (converti uniquement pour des raisons de commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,0666 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2022). Depuis le 31 décembre 2022, nous avons tiré 2 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, des progrès, des données et des 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 ;

- du calendrier et du 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 ;

- du nombre et des caractéristiques de tout candidat-médicament supplémentaire que nous développons ou acquérons ;

- de tous les coûts associés à la fabrication de nos candidats-médicaments actuels et de tout candidat-médicament futur ;

- du coût de la fourniture en extraits purifiés et d'une chaîne d'approvisionnement en quantité et en qualité suffisantes pour répondre à nos besoins ;

- du 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 ;

- de 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 ;

- de toute responsabilité du fait des produits ou autres poursuites judiciaires liées à tout candidat-médicament actuel ou futur dont la vente est approuvée ;

- des dépenses nécessaires pour attirer, embaucher et conserver du personnel qualifié ;

- des coûts liés au fait d'être une société cotée ;

- des coûts qui deviennent requis à la suite de la modification ou de la révision des protocoles cliniques pour nos essais cliniques ;

- des coûts qui deviennent requis en raison de la nécessité de réaliser des essais cliniques supplémentaires ;

- des 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

- du calendrier, de la réception et du 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 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 (1,1 million d'euros au 31 décembre 2022) (1,2 million de dollars) (convertis uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,0666 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2022) (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 et la disponibilité du personnel médical nécessaire à leur réalisation ;

- 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.

En avril 2020, nous avons signé un financement par obligations convertibles de 24 millions d'euros avec ATLAS afin de poursuivre le développement de Sarconeos (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. Au 31 décembre 2022, toutes les obligations convertibles liées à ce contrat ont été converties.

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. Au 31 décembre 2022, la Société a procédé à l'émission de deux tranches, en avril et juin 2022, de 160 ORNANE chacune. Elle a émis la moitié de la troisième tranche, soit 400 ORNANE, pour un montant total de 10 millions d'euros, en octobre 2022, dans le cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS.

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 du crédit 2018.

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 Capital V (UK) Ltd, notre Accord de souscription (*Subscription Agreement*), notre Accord d'émission d'obligations classiques (*Straight Bonds Issue Agreement*) et notre Accord d'émission d'obligations convertibles (*Convertible Bonds Issue Agreement*) avec Kreos Capital VI (UK) Ltd et Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., ainsi que nos contrats d'obligations convertibles avec 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 ;
- 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.

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, voire l'apparition d'autres maladies infectieuses. La pandémie de 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, au plus fort de la pandémie, 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 temporairement 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 être en grande partie résorbée 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 de toute 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, en Europe, en Chine 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 de nouvelles souches résistantes au vaccin), ou l'apparition d'une nouvelle pandémie ou épidémie voire d'autres maladies infectieuses, peut également entraîner une augmentation des coûts, en raison d'un délai d'étude prolongé, ce qui nécessite une augmentation du personnel d'étude et l'utilisation d'outils technologiques supplémentaires, tels que le contrôle à distance, la vérification des données à la source et les audits à distance.

Les autorités réglementaires peuvent également connaître une augmentation significative de leur charge de travail, avec des exigences et des demandes de délais d'examen courts pour les études liées à la COVID-19 d'une part, et la nécessité de modifier les protocoles d'étude pour tenir compte des limitations liées à la COVID-19 dans la conduite des études d'autre part. Cela peut prolonger les délais d'examen et réduire la 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 la France et 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.

Risques liés à notre activité

Notre activité dépend de la réussite dans le développement, l'approbation réglementaire, la fabrication et la commercialisation de nos candidats-médicaments, tous à un stade précoce de développement.

Nous n'avons aucun produit dont la vente a été approuvée. Notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), est en phase de développement clinique et notre second candidat-médicament, Macuneos (BIO201), est encore en phase 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 Sarconeos (BIO101), qui a un potentiel de détournement/abus chez les culturistes et autres sportifs en raison de son effet anabolique prévu ;

- les restrictions commerciales et de mode de vie résultant de l'épidémie actuelle de COVID-19 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 retenir 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 COVID-19, 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 6 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. Le développement de produits est un processus long, coûteux et incertain, et un retard ou un échec peut survenir à n'importe quel stade de nos programmes de développement clinique. Un certain nombre d'entreprises des secteurs biotechnologique 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 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 liées 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, demeuraient 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 ses activités d'inspection nationales, compte tenu de la baisse des cas de COVID-19 aux États-Unis. En outre, la FDA a déclaré qu'elle poursuivrait 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. La FDA a indiqué qu'elle s'attendait à reprendre ses activités d'inspection à l'étranger en avril. À l'avenir, si des considérations sanitaires mondiales empêchaient 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 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. 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 ;

- la chaîne d'approvisionnement et l'approvisionnement peuvent être lents ou considérablement retardés en raison des restrictions de circulation, des suspensions de service et des fermetures temporaires des frontières internationales imposées par la COVID-19 ou d'autres pandémies ou épidémies ; 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 par les 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 ou 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 en temps utile de l'autorisation de mise sur le marché de nos candidats-médicaments, ou de 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 liées à la 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 autrement 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 éligibles 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, en cas de confinement dû 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 de 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 une demande 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 chercheurs 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 médecins et d'autres membres du personnel médical. Cette pénurie a obligé les institutions médicales et d'autres établissements à modifier leurs opérations pour s'adapter à la pénurie et, dans de nombreux cas, elle a entraîné une augmentation des coûts de personnel pour trouver et conserver le personnel nécessaire aux opérations des institutions et des établissements. Bien que le nombre de cas de COVID-19 ait fortement 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.

Nos candidats-médicaments peuvent causer des effets secondaires indésirables ou avoir d'autres caractéristiques qui pourraient retarder ou empêcher leur approbation réglementaire, limiter le profil commercial d'un label approuvé ou entraîner des conséquences négatives importantes après l'approbation de la commercialisation, le cas échéant.

Les effets secondaires indésirables causés par nos candidats-médicaments pourraient nous obliger ou obliger les autorités réglementaires à interrompre, retarder ou arrêter les essais cliniques et pourraient entraîner un marquage plus restrictif ou le retard ou le refus de l'approbation réglementaire par la FDA, l'EMA ou des autorités réglementaires étrangères comparables. Par exemple, l'un de nos médicaments, le Sarconeos (BIO101), a été identifié comme ayant un potentiel d'abus ou de détournement d'utilisation de l'effet anabolique recherché par les culturistes et les sportifs. Il est conseillé aux participants aux études cliniques sur le Sarconeos (BIO101) de ne laisser personne accéder au médicament objet de l'essai et les chercheurs demandent spécifiquement aux sujets patients de ne pas partager leur médicament. Ce risque est susceptible de devenir plus important après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, et l'étiquette du médicament, si elle est approuvée, pourra comporter des avertissements et des restrictions sur l'utilisation et la distribution du produit.

Si des effets secondaires inappropriés surviennent lors du développement de nos candidats-médicaments, nous, la FDA, l'EMA, les CPP des institutions dans lesquelles nos études sont menées, ou le CSS, pourrions suspendre ou interrompre nos essais cliniques, ou la FDA, l'EMA ou des autorités réglementaires étrangères comparables pourraient nous ordonner de cesser les essais cliniques ou refuser l'approbation de nos candidats-médicaments pour une ou toutes les applications ciblées. Les effets secondaires liés au traitement pourraient également affecter le recrutement des patients ou la capacité des patients recrutés à achever l'un de nos essais cliniques ou entraîner des réclamations potentielles en matière de responsabilité du fait des produits. En outre, ces effets secondaires pourraient ne pas être reconnus ou gérés de manière appropriée par le personnel médical soignant. Le fait de ne pas reconnaître ou de ne pas maîtriser les effets secondaires potentiels de nos candidats-médicaments pourrait entraîner des préjudices pour les patients. Chacun de ces événements peut nuire considérablement à notre activité, notre situation financière et nos perspectives.

Si nos candidats-médicaments sont utilisés en combinaison avec d'autres médicaments ou traitements, il peut y avoir des interactions négatives entre eux. Nous prévoyons de mener des études afin d'évaluer les risques d'interactions de nos candidats-médicaments avec d'autres médicaments et traitements pris ensemble. Toutefois, il ne peut être garanti que nos candidats-médicaments n'auront pas d'interactions négatives avec d'autres médicaments ou traitements non couverts par nos études ou que ces interactions ne seront pas révélées avant la commercialisation des produits. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables, non acceptables ou non détectés, ou pourraient réduire ou détruire l'efficacité de nos candidats-médicaments, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial de nos candidats-

médicaments, ralentir leur développement et, par conséquent, avoir un effet négatif important sur nos activités, notre situation financière et nos perspectives.

Même si nous parvenons à faire progresser l'un de nos candidats-médicaments à travers les essais cliniques, ces essais ne comprendront probablement qu'un nombre limité de sujets-patients et une durée limitée d'exposition à nos candidats-médicaments. Par conséquent, nous ne pouvons être assurés que les effets indésirables de nos candidats-médicaments ne seront pas découverts lorsqu'un nombre significativement plus important de patients seront exposés au candidat-médicament. En outre, les essais cliniques peuvent ne pas être suffisants pour déterminer l'effet et les conséquences sur la santé de la prise de nos candidats-médicaments sur une période de plusieurs années. Certains protocoles d'essais cliniques qui sont révisés en raison de la 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 événements 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 Sarconeos (BIO101) qui peut être potentiellement détourné par les culturistes et autres sportifs ;
- la possibilité d'obtenir une couverture et un remboursement adéquat de la part des régimes de soins, des assureurs et autres organismes payeurs de soins de santé pour tous nos candidats-médicaments qui pourraient être approuvés ;
- l'acceptation par les médecins, les cliniques et les patients du produit en tant que traitement sûr et efficace ;
- la suppression de tout préjugé des médecins ou des patients à l'égard de certaines méthodes thérapeutiques pour le traitement d'indications approuvées ;
- la perception erronée du public concernant l'utilisation de nos traitements, ou les préjugés du public à l'encontre des entreprises « anti-âge » ;
- la satisfaction des patients quant à la gestion et à l'efficacité de nos candidats-médicaments et à l'expérience globale de traitement, y compris, par exemple, la convenance de tout schéma posologique et de toute méthode de stockage ;
- le tarif du traitement avec nos candidats-médicaments par rapport aux traitements alternatifs et aux taux de remboursement, le cas échéant, et la disposition à payer pour le produit, s'il est approuvé, des compagnies d'assurance et autres tiers payeurs, des médecins et des patients ;
- le calendrier de mise sur le marché du candidat-médicament ainsi que des produits concurrents ;
- les revenus et la rentabilité que nos produits peuvent offrir à un médecin par rapport aux thérapies alternatives ;
- l'existence et la gravité des effets secondaires ;
- les limitations ou les avertissements figurant sur l'étiquetage approuvé de nos produits ;
- toute exigence d'une autorité de réglementation pour entreprendre une SEAR ;
- l'efficacité de nos efforts de vente, de marketing et de distribution ;
- la COVID-19 peut être substantiellement éradiquée avant que nous ne développions une thérapie efficace dans le cadre du programme clinique COVA par un ou plusieurs des vaccins dont l'utilisation a été ou pourrait être autorisée dans un futur proche, ou la thérapie produite par le programme clinique COVA peut ne pas être efficace contre d'autres coronavirus ou des coronavirus futurs, ce qui réduit ou élimine la pertinence de cette thérapie pour traiter la maladie ;
- le virus du 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 les 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.

Sarconeos (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 Sarconeos (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 de plantes suffisantes pour produire Sarconeos (BIO101) aux fins de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire pour Sarconeos (BIO101) serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités importantes de plantes pour produire Sarconeos (BIO101) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités de plantes suffisantes pour produire Sarconeos (BIO101) et si nous ne pouvons pas trouver de source alternative, notre capacité à commercialiser Sarconeos (BIO101) serait compromise. Afin de résoudre ce problème, nous évaluons des méthodes alternatives pour la production de 20-hydroxyecdysone afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement pour répondre à nos besoins commerciaux prévisionnels.

Macuneos (BIO201) est une purification de qualité pharmaceutique de la norbixine, qui est dérivée des graines de *Bixa orellana L.*, une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie et actuellement utilisée pour produire un colorant alimentaire dans de nombreux pays. Bien que cette plante soit plus largement disponible, il existe un nombre limité de fournisseurs de cette matière végétale qui pourraient répondre à notre exigence de qualité. Actuellement, nous dépendons d'un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont nous aurons besoin pour notre programme clinique MACA. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités de plantes suffisantes pour produire Macuneos (BIO201) aux fins de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire de Macuneos (BIO201) en serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités substantielles de plantes pour produire Macuneos (BIO201) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de plantes pour produire Macuneos (BIO201) et si nous ne pouvons pas trouver de source alternative, notre capacité à commercialiser Macuneos (BIO201) serait compromise. Afin de résoudre ce problème, nous évaluons des méthodes alternatives de production de norbixine afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement pour répondre à nos besoins commerciaux prévisionnels.

Notre partenaire de fabrication sous contrat pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) est Patheon, une filiale de Thermo Fisher Scientific, située en Allemagne. Nous n'avons pas conclu d'accord de production à long terme avec Patheon ou tout autre fabricant contractuel.

Les infrastructures utilisées par notre fabricant contractuel pour la fabrication de nos candidats-médicaments sont soumises à diverses exigences réglementaires et peuvent être soumises à l'inspection de la FDA, de l'EMA ou d'autres autorités réglementaires. Nous ne contrôlons pas le processus de fabrication de notre partenaire de fabrication sous contrat et sommes complètement dépendants de lui pour ce qui est du respect des exigences réglementaires, connues sous le nom de BPF. Si notre fabricant sous contrat ne peut pas produire des matériaux conformes à nos spécifications et aux exigences réglementaires strictes de la FDA, de l'EMA ou d'autorités réglementaires comparables dans des juridictions étrangères, nous pourrions ne plus pouvoir faire appel à ses 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 des matières premières le composant, 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.

Par ailleurs, pour fabriquer nos candidats-médicaments dans les quantités que nous estimons nécessaires 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 eux, 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 des pandémies (telles que la COVID-19), d'autres épidémies voire d'autres maladies infectieuses, susceptibles d'engendrer des retards ou des interruptions de service, y compris une politique de travail à domicile temporaire entraînant 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-médicaments 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 biotechnologique et pharmaceutique, 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.

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'idebenone pour cette indication, a récemment arrêté son étude de phase 2/3. Cependant, son autre médicament expérimental, Vamorolone, est en cours de développement et actuellement en attente de l'autorisation de mise sur le marché de l'EMA et de la FDA. 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, Iveric Bioscience, et Roche and Stealth Biotherapeutics.

Certains traitements alternatifs proposés par des 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. Par ailleurs, d'autres thérapies plus abordables que nos thérapies potentielles peuvent être utilisées pour traiter la COVID-19, y compris des médicaments

génériques existants, ce qui peut 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 par nous-mêmes 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'UE 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 le commercialiser de manière indépendante, nous devrions mettre en place 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, et la mise en place et la 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 ainsi qu'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 serons 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 autrement inadapté au cours des essais, de sa fabrication, de sa commercialisation ou de sa vente. 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 et entraîner :

- une diminution de la demande pour nos candidats-médicaments actuels ou futurs ;
- une atteinte à notre réputation ;
- le retrait des participants aux essais cliniques ;
- des coûts de défense dans le cadre du litige concerné ;
- un détournement de nos ressources et une perte de temps des équipes de direction ;
- 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 ;
- une perte de revenus ; et
- 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 négociées 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 accordée, nous avons 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 pourraient 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, des violations relatives à la sécurité des données ou des violations relatives aux données personnelles 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 mauvaises manipulations, les cyberattaques ou les cyberintrusions sur Internet, les pièces jointes aux courriers électroniques, ou encore des personnes au sein même de notre organisation ou des 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 ou la destruction de, ou la perte d'accès aux 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 et nous pourrions faire l'objet de mesures d'exécution réglementaires prises par les autorités compétentes en matière de protection des données (y compris des sanctions financières) et/ou de réclamations de particuliers.

En outre, une telle violation peut nécessiter 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 de la législation de l'UE en la matière, 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 RGPD comprend une définition large et un délai court pour la notification des violations de données à caractère personnel, ce qui peut être difficile à respecter 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 (a) de contenir et de corriger la violation, (b) d'évaluer le risque pour les personnes concernées, (c) de notifier l'autorité de contrôle compétente (si nécessaire), 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 personnelles vers l'UE et du stockage des données de l'UE par nos entités américaines ou autres sociétés américaines ont été nécessaire. À la suite de l'évaluation, nous avons mis en place des mesures de protection supplémentaires afin d'assurer la conformité de ces transferts, qui nécessitent tous une surveillance continue. Ces mesures supplémentaires peuvent être exigées par les autorités locales de protection des données, d'autant plus que les données de santé sont considérées comme des données sensibles au sens du RGPD et nécessitent en tout état de cause une protection supplémentaire. Ils peuvent inclure la mise en œuvre de processus internes spécifiques afin d'évaluer les risques d'accès par les autorités ou agences de surveillance américaines aux données de santé de l'UE conformément aux lois américaines et d'empêcher ces demandes d'accès dans la mesure du possible. Ces mesures supplémentaires, y compris le suivi continu de ces mesures, entraînent des coûts substantiels en termes de ressources et de temps.

De plus, puisque nous allons nous reposer sur des tiers, qui traitent en tant que sous-traitants les données personnelles 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 que ces sous-traitants mettent en œuvre des mesures de sécurité strictes, maintiennent les certifications applicables et sont contractuellement tenus de se conformer aux obligations appropriées, y compris l'obligation de signaler sans retard injustifié tout incident de sécurité, afin de nous permettre de répondre à nos propres exigences réglementaires. Par ailleurs, s'agissant de l'hébergement des données de santé relatives aux patients français, il peut être nécessaire de recourir à des hébergeurs de données de santé certifiés UE, selon les finalités pour lesquelles les données personnelles de santé sont conservées, et de respecter les normes spécifiques mises en place par la l'autorité de protection des données, le cas échéant, ce qui peut également entraîner des coûts en ressources et en temps.

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 :

- il se peut que nous n'ayons 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 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 de temps significative pour nos équipes de direction. 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 nécessaires 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 et demandes de brevets aux États-Unis 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. 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.

Par ailleurs, 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. Une même invention peut par conséquent 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 et faire face à une concurrence accrue, ce qui réduirait 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 *Leahy-Smith America Invents Act* (l'« *America Invents Act* ») relative aux inventions américaines, promulguée en 2011, comporte un certain nombre de modifications importantes du droit américain des brevets. Ces changements comprennent le passage d'un système de « premier inventeur » à un système de « premier déposant », ou encore des changements dans la façon dont les brevets délivrés et les demandes sont contestés pendant le processus d'examen. Ces changements peuvent favoriser les entreprises plus grandes et plus établies qui ont plus de ressources à consacrer au dépôt et à la poursuite des demandes de brevet. L'OABM a élaboré de nouvelles réglementations et procédures non testées pour régir la mise en œuvre complète de l'*America Invents Act*, ainsi que beaucoup de modifications sur le fond du droit des brevets, et en particulier les dispositions relatives au premier déposant, entrées en vigueur le 16 mars 2013. Les modifications sur le fond peuvent affecter notre capacité à obtenir des brevets et à les faire appliquer ou à les défendre. Par conséquent, l'impact éventuel de 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 aussi 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 insuffisantes ou à des prix anormalement élevés) et que le titulaire du brevet soit indemnisé. Si le test de la sécurité et de l'efficacité de Sarconeos (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 futur 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 chez 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 la poursuite de ces procédures pourrait détourner le temps et l'attention de la direction, 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 la nouvelle administration Biden aux États-Unis peuvent avoir un impact sur nos activités et notre industrie. L'administration Trump a pris plusieurs mesures exécutives, y compris la publication d'un certain nombre de décrets, qui ont restreint de manière significative la capacité de la FDA à s'engager dans des activités de surveillance de routine, telles que la mise en œuvre de lois par l'élaboration de règles. L'administration Biden a abrogé certains de ces décrets, mais peut également mettre en place de nouvelles politiques ou mesures exécutives susceptibles d'avoir un impact sur la capacité de la FDA à exercer son autorité réglementaire. Si ces mesures exécutives 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.

L'éradication totale ou substantielle de la COVID-19 pourrait réduire ou éliminer la demande de Sarconeos (BIO101), notre produit pour cette indication.

En outre, nous avons récemment mis 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. Une proportion importante de la population a maintenant été vaccinée ou a 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.

En outre, la propagation des nouveaux variants de la COVID-19 ne provoque pas actuellement de maladies respiratoires aussi graves que le premier variant. Avec le développement des connaissances sur la maladie et les traitements, la population cible de notre produit s'en trouve réduite. La demande pour le produit Sarconeos (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 de la 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 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'UE. 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'UE 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 à 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'UE, 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 (*Medicare* 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 *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, la 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 *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 fédérale américaine anti-*kickback*, 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*, de *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. En vertu des 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 applicables pourrait entraîner des plaintes de lanceurs d'alertes, 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 de l'Union 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 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 de lanceurs d'alertes, 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 (le « 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, qui s'élevait à 3,3 millions d'euros, 4,1 millions d'euros et 3,3 millions d'euros aux 31 décembre 2020, 2021 et 2022, 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 un 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 applicable 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'administration fiscale américaine (*Internal Revenue Service*, « IRS ») étant toujours attendues. Les changements comprennent, de façon non exhaustive, une réduction du taux d'imposition fédéral des sociétés à 21 % pour les exercices clos à compter du 31 décembre 2017, une réduction de la déduction maximale autorisée pour les pertes d'exploitation nettes générées au cours des exercices clos à compter du 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 clos à compter du 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 2018	Exercice 2019	Exercice 2020	Exercice 2021	Exercice 2022
I - CAPITAL DE FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	2 692 682	4 792 651	20 151 419	27 190 731	47 659 529
b) Nombre d'actions émises	13 463 413	23 963 254	100 757 097	135 953 657	238 297 642
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	208	140	224	400
II - OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	-	-	-	-	
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	(15 978 041)	(20 019 981)	(19 152 652)	(34 309 300)	(21 392 238)
c) Impôts sur les bénéfices (1)	(3 133 456)	(2 806 567)	(3 327 660)	(4 079 548)	(3 274 209)
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	(14 175 730)	(17 254 736)	(15 939 873)	(29 460 393)	(18 858 585)
e) Montant des bénéfices distribués	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
III - RESULTAT PAR ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	(0,96)	(0,84)	(0,19)	(0,26)	(0,08)
b) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	(1,05)	(0,72)	(0,16)	(0,26)	(0,08)
c) Dividende versé à chaque action	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
IV - PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	24	17	21	30	23
b) Montant de la masse salariale	2 505 403	2 333 492	1 849 843	2 506 066	3 081 779
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de (Sécurité Sociale, œuvre, etc.)	1 041 518	979 642	833 438	1 552 079	1 352 338

(1) Correspond au crédit d'impôt recherche

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

Conformément aux dispositions légales, les conventions courantes conclues à des conditions normales ne sont pas soumises à la procédure de contrôle prévue par l'article 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. Par décisions du 3 avril 2020, le Conseil d'administration a approuvé la conclusion d'un avenant à ce contrat de transfert. Cette convention s'est poursuivie au cours des exercices 2021 et 2022.

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. Cette convention s'est poursuivie au cours de l'exercice 2022 et est toujours en vigueur (renouvelée par tacite reconduction).

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

Les conventions d'indemnisation conclues au cours de l'exercice 2021 ont été transmises aux commissaires aux comptes pour présentation dans leur rapport spécial à l'assemblée générale et ont été approuvées par l'Assemblée Générale du 21 juin 2022.

Aucune nouvelle convention soumise à la procédure de contrôle prévue par l'article L. 225-38 du Code de commerce n'a été conclue au cours de l'exercice 2022. Le conseil d'administration du 17 avril 2023 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 2022.

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 2022.

I. 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

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
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
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

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
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
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

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
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_{2020}), 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

II. Résolutions de l'AG du 21 juin 2022

Résolutions de l'AG du 21 juin 2022	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent rapport financier
9ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration 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) : 38 000 000 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) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 euros
10ème 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) : 38 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 21 juin 2022	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
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 des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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 28 juin 2022 et du 9 novembre 2022 (obligations Atlas)	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 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 d'une catégorie de bénéficiaires ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 euros
13ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'une catégorie de personnes assurant la prise ferme des titres de capital de la Société susceptible d'en résulter dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 21 juin 2022	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
14ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier (placement privé) et dans la limite de 20% du capital social par an	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 32 000 000 euros
15ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre d'actions et/ou valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux six résolutions (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	-
16ème Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider une augmentation de capital réservée aux salariés	Montant nominal 269 268,20 euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-18 et suivants du Code de travail	18 mois	Non	-
18ème 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)
19ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social de la Société par voie d'annulation d'actions	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois	-	18 mois	Non	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois

Résolutions de l'AG du 21 juin 2022	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
20ème à 22ème Résolutions	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA_{2022}, d'actions gratuites (AGA_{2022}), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions ($Options_{2022}$), au profit de catégories de bénéficiaires ****	4.400.000 € pour chacune des 20ème à 22ème Résolutions ***	Note 2	18 mois (pour la 20ème résolution) 38 mois (pour les 21ème et 22ème résolutions)	Non	-

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 38 000 000 euros dans la 17ème résolution de l'assemblée générale du 21 juin 2022.

** 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 17ème résolution de l'assemblée générale du 21 juin 2022.

*** 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 20ème à 22ème Résolutions,

- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 9ème à 16ème 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 11ème Résolution, 12ème Résolution et des 20ème à 22ème résolutions :

L'allocation des titres (11ème 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 et toute créance de prix dans le cadre d'une acquisition de titres par la Société entrent 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.

L'allocation des titres (12ème 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_{2022} (20ème 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 AGA_{2022} (21ème Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des $Options_{2022}$ (22ème 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_{2022}, $Options_{2022}$) :

- Le prix d'exercice des BSA_{2022} : 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_{2022} 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.
- Le prix de souscription ou d'achat actions en exercice des $Options_{2022}$: 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.

III. Résolutions de l'AG du 17 avril 2023

Résolutions de l'AG du 17 avril 2023	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
2ème Résolution	Délégation – Offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
3ème Résolution	Délégation – Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
4ème Résolution	Délégation - Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires****	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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 quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 17 avril 2023	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
5ème Résolution	Délégation - Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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 quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
6ème Résolution	Délégation - Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes assurant la prise ferme des titres de capital de la Société susceptible d'en résulter dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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 quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
7ème Résolution	Délégation – Placement privé	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 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 quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
8ème Résolution	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	-
9ème Résolution	Délégation – Augmentation de capital au profit des salariés	Montant nominal 269.268,20 euros	Conformément aux dispositions des articles L. 3332-18 et suivants du Code de travail	18 mois	Non	-

Résolutions de l'AG du 17 avril 2023	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
11ème Résolution	Programme de rachat d'actions	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)
12ème Résolution	Programme de rachat d'actions - annulation	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
13ème à 15ème Résolutions	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA_{2023}, d'actions gratuites (AGA_{2023}), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions ($Options_{2023}$), au profit de catégories de bénéficiaires ****	4.400.000 € pour chacune des 13ème à 15ème Résolutions ***	Note 2	18 mois (pour la 13ème résolution) 38 mois (pour les 14ème et 15ème résolutions)	Non	-

*Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 38 000 000 euros dans la 10ème résolution de l'assemblée générale du 17 avril 2023.

** Le montant nominal du plafond des valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 40 000 000 euros dans la 10ème résolution de l'assemblée générale du 17 avril 2023.

*** 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 13ème à 15ème Résolutions,
- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 2ème à 9ème Résolutions et 11ème à 12ème 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 4ème Résolution, 5ème Résolution, 13ème à 15ème Résolution :

L'allocation des titres (4ème 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 et toute créance de prix dans le cadre d'une acquisition de titres par la Société entrent 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.

L'allocation des titres (5ème 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_{2023} (13ème 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 AGA_{2023} (14ème Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des $Options_{2023}$ (15ème Résolution) est réservée au profit des bénéficiaires suivants : membres du personnel ou mandataires sociaux (au sens de l'article L. 225-185 alinéa 4 Code de commerce) de la Société ou de sociétés ou groupements qui lui sont liés au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce.

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_{2023}, $Options_{2023}$) :

- Le prix d'exercice des BSA_{2023} : 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_{2023} 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.

- Le prix de souscription ou d'achat actions en exercice des $Options_{2023}$: aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur un marché boursier nord-américain et/ou sur Euronext Growth, sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du Code de commerce et sera arrêté par le Conseil d'administration au jour où les options seront consenties, conformément aux dispositions prévues par les articles L. 225-177 et L. 225-179 du Code de commerce, étant précisé que :

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

    - s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix sera égal à 95% de la moyenne des cours cotés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie, ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au jour où l'option est consentie au titre de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce.

3 COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2020	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
ACTIF				
Brevets et logiciels	3	2 673	2 757	2 665
Immobilisations corporelles	4	114	563	584
Autres actifs financiers non courants	5, 9	413	186	173
Total actifs non courants		**3 200**	**3 506**	**3 411**
Autres créances et charges constatées d'avance	7, 9	5 239	6 536	6 934
Autres actifs financiers courants	6	12 924	904	590
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8, 9	5 847	23 926	11 053
Total actifs courants		**24 010**	**31 366**	**18 576**
TOTAL ACTIF		**27 210**	**34 872**	**21 987**
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	10	20 151	27 191	47 660
Primes d'émission et d'apport	10	22 538	27 781	(1 588)
Actions propres	10	(42)	(51)	(21)
Ecarts de conversion		(72)	(73)	(25)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(14 759)	(17,850)	(23 689)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(25 517)	(31,163)	(24 216)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		**2 299**	**5 835**	**(1 879)**
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(31)	(32)	(32)
Total capitaux propres		**2 268**	**5 803**	**(1 911)**
Passifs				
Engagements envers le personnel	13	188	205	183
Dettes financières non courantes	9, 12	1 833	5 518	4 367
Dérivés passifs non courants	12	-	536	-
Total passifs non courants		**2 021**	**6 259**	**4 551**
Dettes financières courantes	9, 12	13 219	12 036	10 213
Provision	14	2	-	75
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	9, 15.1	7 985	7 606	6 940
Dettes fiscales et sociales	15.2	1 446	1 998	1 780
Dérivés passifs courants	12	-	788	13
Autres créditeurs et dettes diverses	15.3	269	381	328
Total passifs courants		**22 921**	**22 810**	**19 348**
TOTAL PASSIF		**27 210**	**34 872**	**21 987**

(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	31/12/2021 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	(19 665)	(16 034)
Frais généraux et administratifs	16.2	(7 150)	(7 237)
Résultat opérationnel		**(26,815)**	**(23 272)**
Charges financières		(2 517)	(2 564)
Produits financiers		24	983
Variation de la juste valeur du dérivé passif		(1 856)	637
Résultat financier	17	**(4 349)**	**(944)**
Résultat avant impôts		**(31 164)**	**(24 216)**
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		**(31 164)**	**(24 216)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis		(31 163)	*(24 216)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(1)	-
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)		118 282 679	174 839 276
Résultat de base par action (€/action)	19	**(0.26)**	**(0,14)**
Résultat dilué par action (€/action)	19	**(0.26)**	**(0,14)**

(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)	31/12/2021 12 mois (retraité) (1)	31/2/2022 12 mois
Résultat net (perte)	**(31 164)**	**(24 216)**
Eléments non recyclables en résultat		
Ecarts actuariels	23	80
Eléments recyclables en résultat		
Ecarts de conversion		48
Autres éléments du résultat global	**23**	**128**
Résultat global (perte)	**(31 141)**	**(24 089)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis	*(31 141)*	*(24 089)*
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 2020		***100 757 097***	**20 151**	**22 538**	**(46 740)**	**(72)**	**5 521**	**944**	**(42)**	**2 299**	**(31)**	**2 268**
Perte de la période					(31 163)					(31 163)	(1)	(31 164)
Autres éléments du résultat global					23					23	-	23
Résultat global					(31 140)					(31 140)	(1)	(31 141)
Conversion des obligations	13	16,379,256	3 276	7,664	-	-	-	-	-	10 940	-	10 940
Augmentation de capital	11	16,950,000	3 391	16,814	-	-	-	-	-	20 205	-	20 205
Exercice de BSA et BSPCE	12	1,867,304	373	369	-	-	-	-	-	742	-	742
Annulation des BSA 2018 Kreos	13.2.3	-	-	-	-	-	-	(47)	-	(47)	-	(47)
Actions Biophytis livrées Negma	13.2.1	-	-	-	1 521	-	-	-	-	1 521	-	1 521
Apurement du report à nouveau en primes		-	-	(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	12	-	-	-	-	-	3 421	-	-	3 421	-	3 421
Frais d'augmentation de capital	11	-	-	(2 099)	-	-	-	-	-	(2 099)	-	(2 099)
Au 31 décembre 2021 (retraité) [1]		**135,953,657**	**27 191**	**27 781**	**(58 852)**	**(72)**	**8 942**	**897**	**(51)**	**5 835**	**(32)**	**5 803**
Résultat 2022			-	-	(24 216)	-	-	-	-	(24 216)	0	(24 216)
Autres éléments du résultat global			-	-	80	48	-	-	-	128	-	128
Résultat global					**(24 136)**	**48**	**-**	**-**	**-**	**(24 089)**	**0**	**(24 089)**
Conversion des obligations ORNANES ATLAS (3)		93,189,046	18 638	(7 798)						10 840		10 840
Augmentation de capital										-		-
Exercice BSA, BSPCE & AGA		9,154,939	1 831	(1 823)						8		8
Souscription BSA										-		-
Emission de titres au profit de Negma										-		-
Juste valeur de l'emprunt obligataires convertible										-		-
Option de conversion comptabilisée en capitaux propres										-		-
Impôt différés passifs sur l'émission de BSA										-		-
Mouvements nets des actions propres									30	30		30
Apurement du report à nouveau en primes (2)				(19 748)	19 748					-		-
Paiements fondés sur des actions					(71)					(71)		(71)
Reprise des titres livrés à NEGMA							5 567			5 567		5 567
Frais encourus dans le cadre du projet d'introduction en bourse au Nasdaq										-		-
Frais relatifs aux augmentations de capital				-						-		-
Au 31 décembre 2022			**47 660**	**(1 588)**	**(63 312)**	**(25)**	**14 510**	**896**	**(21)**	**(1 880)**	**(32)**	**(1 911)**

(1) Se référer à la Note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS
(2) Le Conseil d'Administration du 4 avril 2022 a décidé d'imputer le report à nouveau en prime d'émission.
(3) La prime d'émission négative s'explique par une valeur nominale des actions supérieure à leur valeur réelle au moment de la conversion des obligations

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2021 12 mois (retraité) (1)	31/12/2022 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		**(31 164)**	**(24 216)**
Elimination des amortissements des immobilisations	3, 4	311	484
Dotations aux provisions, nettes des reprises (1)	13, 14	39	(89)
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	11	3 422	5 567
Intérêts financiers bruts versés		562	1 853
Etalement de la perte différée	12.2	54	-
Variation de la juste valeur du dérivé	12.2	1 856	(637)
Intérêts sur comptes de placement		(4)	-
Indemnités financières nets Negma (1)	12.2	1 675	(1 000)
Actualisation des avances	12.1	397	22
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	12.2	68	364
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		**(22 785)**	**(17 652)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		1 010	**(1 335)**
Augmentation (diminution) des Autres actifs financiers non courants		(2)	-
Augmentation (diminution) des autres créances		1,297	(398)
(Augmentation) diminution des dettes fournisseurs et comptes rattachés		380	(665)
(Augmentation) diminution des dettes fiscales et sociales		(552)	(219)
(Augmentation) diminution des autres créditeurs et dettes diverses		(113)	(53)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**(23 795)**	**(18 988)**
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(344)	(141)
Intérêts sur compte de placement		4	-
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants & non courants (2)	6	-	110
Diminution (augmentation) de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants		12 500	14
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**12 160**	**(17)**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital	10	16 584	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	10	(2 099)	-
Indemnités Negma net reçues	12.2	(1 675)	1 000
Souscription de BSA	11	-	-
Exercice de BSA et BSPCE	11	742	6
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	12	3 011	1 834
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	12	(2 252)	-
Encaissement/ Remboursement d'avances remboursables	12.1	400	4
Remboursements d'avances remboursables		(279)	(224)
Encaissement de subventions		-	204
Remboursements d'emprunts		-	(1 844)
Intérêts financiers bruts versés		(562)	(662)
Conversion ayant générée une sortie de trésorerie	12.2	(910)	-
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	12.2	20 484	9 510
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	12.2	(3 550)	-
Frais sur émission d'emprunts obligataires	12.2	(125)	-
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	12.3	(54)	(244)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		**29 715**	**6 134**
Incidences des variations des cours de devises		(1)	(3)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		**18 079**	**(12 873)**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		5 847	23 926
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		23 926	11 053

(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. Le recrutement de l'étude s'est toutefois terminé plus tôt que prévu en raison de la progression de la pandémie et de la difficulté à recruter des patients.

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 2021 et 2022.

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 17 avril 2023. Les comptes seront également soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale.

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 2021 et 31 décembre 2022 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 2022.

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 2021 et 2022, 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 2022 s'élevant à 24,2 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 11 M€ au 31 décembre 2022 ;
- 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 22 M€ (8 tranches de 4 M€ de valeur nominale chacune dont les deux premières tranches de 4 M€ ont été émises en avril et juin 2022, respectivement, puis une partie de la tranche 3 été émise pour 2 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.

Méthodes comptables

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des Etats financiers annuels 2021, à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la Société au 1er janvier 2022.

Normes, amendements de normes et interprétations publiés par l'IASB et adoptés par l'Union Européenne dont l'application est obligatoire à compter du 1er janvier 2022.

- Amendement IFRS 3 référence cadre conceptuel.

- Amendements à IAS 37 - Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels – Contrats déficitaires, notion de coûts directement liés au contrat Amendements applicables au 1er janvier 2022

- Amendement IAS 16 Immobilisations corporelles – produits générés avant l'utilisation prévue

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

Normes, amendements de normes et interprétations publiés par l'IASB et non encore adoptés par l'Union Européenne.

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

2.2 Retraitement des états financiers antérieurement publiés

Dans le cadre de la préparation de ces états financiers consolidés annuels, la Société a identifié une erreur dans la comptabilisation du « venture loan agreement » signé avec Kreos le 19 novembre 2021 dans les états financiers consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Conformément à la norme IAS 8, la Société a décidé qu'il était nécessaire de retraiter les états financiers consolidés précédemment publiés de la Société pour l'exercice 2021 afin d'apporter certains retraitements nécessaires pour refléter le traitement comptable approprié de ces accords.

Lors de la comptabilisation initiale de cette transaction, un « Day One Loss » de 1,444 M€ ont été comptabilisées à l'actif du bilan de la Société. Le « Day One Loss » a été comptabilisé en charges financières pour la différence entre la juste valeur des obligations convertibles majorée de la juste valeur des bons de souscription attachés telle qu'estimée par la Société d'une part, et le prix de la transaction (c'est-à-dire le produit reçu) d'autre part en supposant que l'intérêt contractuel des obligations ordinaires était un taux de marché pour Biophytis à la date de la transaction.

La Société a reconsidéré l'ensemble des caractéristiques énumérées dans le contrat de financement de Kreos, qui comprend divers instruments (obligations simples, obligations convertibles et warrants) compte tenu du déroulement des négociations menées avec Kreos.

Initialement, la Société a considéré que le taux d'intérêt appliqué aux obligations non-convertibles était un taux de marché, ce qui a entraîné un « day one loss » sur les obligations convertibles et les bons de souscription qui n'a pas été compensée par un « day one gain » sur les obligations non-convertibles. Reconsidérant cette appréciation, la Société a conclu que tous les instruments négociés en même temps avec Kreos auraient dû être analysés ensemble et que le montant de trésorerie reçu le 19 novembre 2021 (avant frais de transaction) a été réputé correspondre à la juste valeur de tous les instruments contractés avec Kreos. En conséquence, la Société a révisé le spread de crédit utilisé à la date d'émission afin que les Day One Loss et Day One Gain identifiés sur chaque instrument financier faisant partie de la transaction avec Kreos se compensent à l'initiation de l'accord, à l'exception de la tranche (C) des obligations non-convertibles qui a fait l'objet d'une négociation spécifique avec Kreos et émise en décembre 2021.

Lors du retraitement, les différents instruments (straight bonds, convertible bonds et warrants) ont été comptabilisés à l'origine au bilan pour la juste valeur estimée par la Société qui correspond dans son ensemble à la contrepartie reçue (avant frais de transaction). Au niveau de chaque instrument, des écarts de valeur sont identifiés entre i) la valeur nominale des instruments inscrits au contrat et ii) leur juste valeur estimée par la Société sur la base de données non observables : ces écarts de valeur sont analysés individuellement en Day One Loss et Day One Gain, qui doivent être reportés en vertu d'IFRS 9. Étant donné que les instruments sont liés les uns aux autres, négociés dans leur ensemble, la Société a considéré que la comptabilisation de tous ces gains et pertes à la fin de la période de reporting est un reflet de l'économie de la transaction.

Le tableau suivant résume l'impact du retraitement sur les différents instruments du contrat de financement Kreos.

	19 novembre 2021			31 décembre 2021		
(montants en milliers d'euros)	**Précédemment publiés**	**Retraitements**	**Retraités**	**Précédemment publiés**	**Retraitements**	**Retraités**
Obligations convertibles	2 198	(566)	1 632	2 215	(568)	1 647
Obligations non-convertibles	3 153	(538)	2 615	3 865	(540)	3 325
Options de conversions	819	(355)	464	916	(380)	536
BSA	708	2	710	788	-	788
Day one loss	(1 444)	1 444	-	(1 390)	1 390	-

Ce qui suit présente un résumé des principaux agrégats impactés des états financiers tels que précédemment publiés avec les montants retraités au 31 décembre 2021. Les montants précédemment publiés reflètent ceux inclus dans le rapport annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2021. Ces montants sont libellés « Précédemment 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 de ces accords.
Voir Note 12

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

	31 DECEMBRE 2021		
(montants en milliers d'euros)	**Précédemment Publiés**	**Retraitements**	**Retraités**
ACTIF			
Brevets et logiciels	2 757		2 757
Immobilisations corporelles	563		563
Autres actifs financiers non courants	1 251	(1 065)	186
Total actifs non courants	**4 571**	**(1 065)**	**3 506**
Autres créances	6 536		6 536
Actifs financiers courants	1 229	(325)	904
Trésorerie et équivalents de trésorerie	23 926		23 926
Total actifs courants	**31 691**	**(325)**	**31 366**
TOTAL ACTIF	**36 262**	**(1 390)**	**34 872**
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	27 191	-	27 191
Primes d'émission et d'apport	27 781	-	27 781
Actions propres	(51)	-	(51)
Ecarts de conversion	(73)	-	(73)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis	(17 865)	15	(17 850)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis	(31 246)	83	(31 163)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis	**5 737**	**98**	**5 835**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(32)	-	(32)
Total capitaux propres	**5 705**	98	**5 803**
Engagements envers le personnel	205	-	205
Dettes financières non courantes	6 293	(775)	5 518
Dérivés passifs non courants	916	(380)	536
Total passifs non courants	**7 414**	**(1 155)**	**6 259**
Dettes financières courantes	12 370	(333)	12 036
Provisions	**-**	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 606	-	7 606
Dettes fiscales et sociales	1 998	-	1 998
Dérivés passifs courants	788	-	788
Autres créditeurs et dettes diverses	381	-	381
Total passifs courants	**23 143**	**(333)**	**22 810**
TOTAL PASSIF	**36 262**	**(1 390)**	**34 872**

Incidence sur le compte de résultat consolidé de la Société

(montants en milliers d'euros)	POUR L'ANNEE CLOSE LE 31 DECEMBRE 2021		
	Précédemment Publiés	Retraitements	Retraités
Marge brute	**-**	**-**	**-**
Frais de recherche et développement, net	(19 665)	-	(19 665)
Frais généraux et administratifs	(7 150)	-	(7 150)
Résultat opérationnel	**(26 815)**	**-**	**(26 815)**
Charges financières	(2 581)	**64**	(2 517)
Produits financiers	24	**-**	24
CAP iation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles	(1 875)	**19**	(1 856)
Résultat financier	**(4 432)**	**83**	**(4 349)**
Résultat avant impôts	**(31 247)**	**83**	**(31 164)**
Produit (Charge) d'impôts	-	-	-
Résultat net (perte)	**(31 247)**	**83**	**(31 164)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis	*(31 246)*	**83**	*(31 163)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(1)	-	*(1)*
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	118 282 679	-	118 282 679
Résultat de base par action (€/action)	**(0,26)**	**-**	**(0,26)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,26)**	**-**	**(0,26)**

Incidence sur l'état du résultat global consolidé de la Société

(montants en milliers d'euros)	POUR L'ANNEE CLOSE LE 31 DECEMBRE 2021		
	Précédemment Publiés	Retraitements	Retraités
Résultat net (perte)	**(31 247)**	83	**(31 164)**
Eléments non recyclables en résultat			
Ecarts actuariels	23	-	23
Eléments recyclables en résultat			
Ecarts de conversion	-	-	-
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)	**23**	**-**	**23**
Résultat global (perte)	**(31 224)**	**83**	**(31 141)**

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

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2021		
	Précédemment Publiés	Retraitements	Retraités
	Capitaux propres part du Groupe		
Au 31 décembre 2020	**2 266**		**2 266**
Résultat 2021	(31 247)	83	(31 164)
Autres éléments du résultat global	23	-	23
Résultat global	**(31 223)**	**83**	**(31 141)**
Conversion des obligations	10 940	-	10 940
Augmentation de capital	20 204	-	20 204
Exercice BSA et BSPCE	742	-	742
Annulation des BSA 2018 Kreos	(62)	15	(47)
Actions Biophytis livrées Negma	1 521	-	1 521
Apurement du report à nouveau en primes	-	-	-
Mouvements nets des actions propres	(9)	-	(9)
Gains et pertes nets relatif aux actions propres	2	-	2
Paiements fondés sur des actions	3 422	-	3 422
Frais d'augmentation de capital	(2 099)	-	(2 099)
Au 31 décembre 2021	**5 705**	**98**	**5 803**

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

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2021 12 mois Précédemment Publiés	Retraitements	Retraités
Résultat net	**(31 247)**	83	**(31 164)**
Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles et corporelles	311	-	311
Dotations aux provisions, nettes des reprises	39	-	39
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	3 422	-	3 422
Intérêts financiers bruts verses	562	-	562
Etalement de la perte différée	54	-	54
Variation de la juste valeur du dérivé	1 875	(19)	1 856
Indemnités financières nettes NEGMA	1 675	-	1 675
Intérêts sur comptes de placement	(4)	-	(4)
Autres (actualisation / désactualisation des avances)	397	-	397
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	132	(64)	68
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement	**(22 785)**	-	**(22 785)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	**(1 010)**	-	**(1 010)**
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**(23 795)**	-	**(23 795)**
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	**12 160**	-	**12 160**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	**29 715**	-	**29 715**
Incidences des variations des cours de devises	(1)	-	(1)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie	**18 079**	-	**18 079**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	5 847	-	5 847
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	23 926	-	23 926

2.3 Utilisation de jugements et d'estimations

La préparation des états financiers exige de la direction qu'elle fasse des estimations et des hypothèses raisonnables sur la base des informations disponibles à la date de finalisation des états financiers. Ces estimations et hypothèses peuvent affecter les montants des actifs, des passifs et des charges déclarés dans les états financiers, et les informations à fournir sur les actifs et passifs éventuels à la date de l'examen des états financiers.

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.

La situation en Ukraine n'a pas conduit sur l'exercice 2022 à l'utilisation de nouvelles estimations ou de nouveaux jugements significatifs.

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 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).
    - Les hypothèses valorisation retenues sont présentées à la Note 12.2.

- La détermination de la juste valeur des obligations convertibles en actions ordinaires et/ou remboursables en numéraire à Negma et Atlas :

- La détermination de la juste valeur des obligations convertibles émises à Negma et Atlas sont basés sur le modèle binomial de valorisation d'option et sur le modèle Longstaff Schwartz, respectivement, qui prennent 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 2.22.

2.4 Périmètre et méthode de consolidation

Biophytis contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

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.

Ce principe s'applique à toutes les entités, y compris les entités structurées. 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.

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%.

2.5 Conversion des monnaies étrangères

Pour chaque entité, les entités du groupe déterminent 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.

2.5.1 Comptabilisation des transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la société en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.

2.5.2 Conversion des états financiers des filiales étrangères

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

- Les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture de l'exercice ;
- les postes du compte de résultat sont convertis en utilisant le taux moyen de la période, tant que celui-ci n'est pas remis en cause par des évolutions significatives des cours; 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 €)	31/12/2021	31/12/2022	2021	2022
BRL	6,3101	5,6386	6,3779	5,4399
USD	1,1326	1,0666	1,1827	1,0530

2.6 Impact de la crise sanitaire COVID-19 et la situation en Ukraine sur les comptes au 31 décembre 2021 et 2022

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.

Ni la crise sanitaire Covid-19, ni la situation en Ukraine n'ont eu d'impact significatif sur les opérations de la Société en 2022.

2.7 Immobilisations incorporelles

2.7.1 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche t 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.

2.7.2 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.

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

- « Frais généraux et administratifs » pour l'amortissement des logiciels ; et
- « Frais de recherche et développement » pour l'amortissement des brevets

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.

2.8 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.

2.9 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, voir Note 21.1.

Les droits d'utilisation sont amortis linéairement sur la durée du bail.

2.10 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.

2.11 Actifs financiers

Au 31 décembre 2020, 2021 et 2022, 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 2022 et 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 si les critères sont remplis conformément à la norme IFRS 9.

Actifs financiers au coût amorti
Les actifs financiers au coût amorti comprennent essentiellement les actifs financiers non courants, les autres prêts et créances. 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.

2.12 Trésorerie et équivalents de trésorerie

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 ».

2.13 Juste valeur des instruments financiers

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

Les obligations convertibles émis au profit de Negma, Kreos 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 instruments financiers dérivés et les obligations convertibles émises au profit de Kreos et Atlas (Voir Note 12.2), qui sont classés en niveau 3.

2.14 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 ».

2.15 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 publiques sont comptabilisées lorsqu'il existe une assurance raisonnable que l'entité se conformera aux conditions applicables et que la subvention sera reçue.

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.

2.16 Autres créances

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.

2.17 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.

2.18 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 »), « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») ou « actions gratuites » (« AGA ») 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.

2.19 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 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.

2.20 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.

2.21 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 ».

En 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 minoré des coûts de transaction, puis évaluées au coût amorti.

Le traitement comptable de cet instrument financier composé est détaillé en Note 12.2.3.

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

Au cours des exercices clos les 31 décembre 2020, 2021 et 2022, la Société a émis des obligations convertibles en actions ordinaires, avec des bons de souscription attachés à 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.

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.

Le traitement comptable de cet instrument financier hybride est détaillé dans les Notes 12.2.1, 12.2.2 et 12.2.3.

2.22 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.

2.23 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.

2.24 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, AGA, et 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 2020	**3 380**	**32**	**3 412**
Acquisition	272	-	272
Cession	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	**3 652**	**32**	**3 684**
Acquisition	90	-	90
Cession	(2)	-	(2)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2022	**3 740**	**32**	**3 772**
AMORTISSEMENTS			
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**
Augmentation	190	-	190
Diminution	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2022	**1 085**	**32**	**1 117**
VALEURS NETTES COMPTABLES			
Au 31 décembre 2020	**2 665**	**8**	**2 673**
Au 31 décembre 2021	**2 757**	**-**	**2 757**
Au 31 décembre 2022	**2 655**	-	**2 655**

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2022.

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 2022 s'élève à 1 440 K€ (1 350 K€ au 31 décembre 2021) et sont amortis sur une durée de 19 ans.

Sur ce montant, 180 K€ en 2020, 270 K€ en 2021 et 90 K€ en 2022. 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 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**
Acquisition	1	271	20	31	-	322
Cession	(14)	-	-	-	-	(14)
Impact de change	-	-	8	1	-	8
Etat de la situation financière au 31 décembre 2022	**327**	**452**	**143**	**127**	**500**	**1 548**
AMORTISSEMENTS						
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**
Acquistion	41	30	5	11	222	309
Diminution	(14)					(14)
Impact de change	-	-	-	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2022	**278**	**211**	**112**	**85**	**277**	**964**
VALEURS NETTES COMPTABLES						
Au 31 décembre 2020	**85**	**1**	**-**	**26**	-	**114**
Au 31 décembre 2021	**90**	**-**	**8**	**21**	**444**	**563**
Au 31 décembre 2022	**49**	**241**	**31**	**41**	**223**	**584**

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2022.

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%.

L'augmentation des amortissements en 2022 sur les constructions est liée à l'effet en année pleine de l'amortissement du bail du siège social de la Société.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Contrat de liquidité – solde en espèces	72	38
Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles (« Kreos contrat 2018 »)	-	126
Dépôt de garantie relatif au contrat de prêt « Kreos contrat 2021 » *(cf. Note 12.2.3)*	104	-
Autres dépôts de garantie	10	9
Total autres actifs financiers non courants	**186**	**173**

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

Note 6 : Autres actifs financiers courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Retenue préfinancement du CIR par NEFTYS (*cf. Note 12*)	584	590
Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles (contrat « Kreos 2018 »)	320	-
Dépôts à terme	-	-
Total autres actifs financiers courants	**904**	**590**

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

Aucun dépôt à terme n'a été comptabilisé au 31 décembre 2022, de manière analogue au 31 décembre 2021.
Le dépôt de garantie relatif au contrat « Kreos 2018, s'élevant à 320 K€ au 31 décembre 2021, a été remboursé du fait de la terminaison du contrat sur l'exercice 2022.

Note 7 : Autres créances et charges constatées d'avance

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Crédit d'impôt recherche (1)	3 941	3 904
Taxe sur la valeur ajoutée	1 008	956
Charges constatées d'avance (2)	1 418	1 574
Fournisseurs - acomptes versés et fournisseurs débiteurs	125	488
Créances envers l'organisme CACEIS lié à l'exercice des BSA/BSPCE	2	4
Divers	42	8
Total autres créances et charges constatées d'avance	**6 536**	**6 934**

(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 2021 et au 31 décembre 2022 sont :

- CIR 2021 : 4 080 K€,
- CIR 2022 : 3 364 K€.

En décembre 2021, une partie de la créance liée au CIR 2021 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS (Voir Note 12).
En décembre 2022, une partie de la créance liée au CIR 2022 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS (Voir Note 12).

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

Note 8 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Comptes bancaires	16 926	6 060
Dépôts à terme	7 000	4 993
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**23 926**	**11 053**

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

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%.

Au 31 décembre 2022, la Société possède deux dépôts à terme dont l'échéance initiale était d'un mois :

- Un dépôt à terme de 1 000 K€ avec une échéance au 8 janvier 2023, rémunéré au taux de 0,8%
- Un dépôt à terme de 4 000 K€ avec une échéance au 29 janvier 2023, rémunéré au taux de 0,8%.

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, au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2022, respectivement :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (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 (hors pertes différées)	186	186		186
Autres créances (hors charges constatées d'avance)	5 119	5 119	-	5 119
Actifs financiers courants (hors pertes différées)	904	904	-	904
Trésorerie et équivalents de trésorerie	23 926	23 926	23,926	-
Total actifs	**30 135**	**30 135**	**23 926**	**6 209**
Dettes financières non courantes	5,518	5,518	-	5 518
Dérivés passifs non courants	536	536	536	-
Dettes financières courantes	12 037	12 037	6 627	5 409
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	**28 863**	**28 863**	**7 951**	**20 913**

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022		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)	173	173		173
Autres créances (hors charges constatées d'avance)	6 934	6 934	-	6 934
Actifs financiers courants (hors pertes différées)	590	590	-	590
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11 053	11 053	11 053	-
Total actifs	**18 749**	**18 749**	**11 053**	**7 696**
Dettes financières non courantes	4 367	4 117	-	4 367
Dérivés passifs non courants	-	-	-	-
Dettes financières courantes	10 177	10 308	6 660	3 552
Dérivés passifs courants	13	13	13	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 940	6 940	-	6 940
Dettes fiscales et sociales	1 780	1 780	-	1 780
Autre créditeurs et dettes diverses	328	328	-	328
Total passifs	**23 640**	**23 485**	**6 673**	**16 967**

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 2021 et au 31 décembre 2022 :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)		31/12/2022	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Dérivés passifs	-	(150)	-	1 312
Passifs évalués à la juste valeur : emprunts obligataires	-	(1 707)	-	637
Passifs évalués au coût amorti : emprunts obligataires non convertibles et composante dette de l'emprunt obligataire convertibles	(545)	-	(1 597)	-
Passifs évalués au coût amorti : avances	(33)	-	(29)	-

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

Note 10 : Capital

	31/12/2021	31/12/2022
Capital (en milliers d'euros)	27 191	47 660
Nombre d'actions en circulation	135 953 657	238,297,642
Valeur nominale par action (en euros)	0,20 €	0,20€

Capital social et prime d'émission

Au 31 décembre 2022, le capital social de la Société est fixé à 47 659 528,60 €, divisé en 238 297 642 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 2022, la prime d'émission s'élève à (1 588) K€. La réunion du conseil d'administration du 4 avril 2022 a décidé d'imputer la perte de l'exercice 2021 sur la prime d'émission pour un montant de 19 747 K€.

Evolution du capital social

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 M€ 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€.

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2022 :

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, 396 obligations détenues par Atlas ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 93 189 046 actions au prix de 0,20 €, représentant une augmentation de capital de 18 638 K€ et une prime d'émission de (7 798) K€ (sur la base de la juste valeur des actions émises à la date de conversion).

Suite à l'exercice de BSA et à l'acquisition d'actions gratuites au cours de la période, le capital social a été augmenté de 1 831 K€ par émission de 9 154 939 actions nouvelles (22 960 liées aux BSA et 9 131 979 liées aux actions gratuites), avec une prime d'un montant total de (1 823) K€.

Au total, le capital social a été augmenté de 20 469 K€ par émission de 102 343 985 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de (9 621) K€.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos au 31 décembre 2021 et 31 décembre 2022.

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 :

- 240 026 actions propres (21K€) ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2022 contre 100 793 actions propres (50K€) comptabilisés en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2021 ;
- 38 K€ de liquidités figuraient en autres actifs financiers non courants au 31 décembre 2022 contre 72K€ au 31 décembre 2021.

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

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, 2021 et 2022, des BSA ont été exercés pour respectivement 1 042 K€, 303 K€ et 6K€.

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 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

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2022 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2022	
BSA_{2020}	07/04/2020	2 492 871	-	(22 902)	-	2 469 969	2 469 969
Total		2 492 871	-	(22 902)	-	2 469 969	2 469 969

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 2022.

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	
BSA2017	07/21/2017	**72 000**	07/21/2021	3,30 €	59,95%	-0,62%	**153**
BSA2021	17/06/2022	**398 476**	17/06/2028	0,097 €	63%	0,62%	**17**

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 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	
BSA2017	07/21/2017	72 000	-	-	(72 000)	-	-

Le 17 juin 2022, la Société a attribué 398 476 BSA donnant le droit de souscrire à une action ordinaire nouvelle d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €). Le prix d'émission est de 0,0048 € et le prix d'exercice est de 0,0967 €.

Evolution du nombre de bons en circulation
L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2022 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2022	
BSA2021	17/06/2022	-	398 476	-	-	398 476	398 476

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		Valorisation totale IFRS2 initiale (Black& Scholes) (en K€)
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Terme attendu	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	
BSPCE2017-1	21/07/2017	**227 000**	21/07/2021	3 ans	3,30 €	54,07%	-0,53%	**347**
BSPCE2017-2	21/07/2017	**127 000**	21/07/2021	3 ans	3,30 €	57,25%	-0,65%	**421**
BSPCE2019-1	03/04/2020	**1 333 333**	03/04/2026	2 ans	0,27 €	48,36%	-0,62%	**674**
BSPCE2019-2	03/04/2020	**666 667**	03/04/2026	4 ans	0,27 €	53,32%	-0,56%	**356**
BSPCE2020-1	22/12/2020	**999 393**	22/12/2026	2 ans	0,47 €	57,80%	-0,77%	**508**
BSPCE2020-2	22/12/2020	**499 696**	22/12/2026	4 ans	0,47 €	57,91%	-0,77%	**284**
BSPCE2021-1	15/09/2021	**2 919 415**	15/09/2027	1 an	0,73 €	79,11%	-0,73%	**677**
BSPCE2021-2	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 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	362 250
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**

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2022 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2022	
BSPCE2017-1	21/07/2017	-	-	-	-	-	-
BSPCE2017-2	21/07/2017	-	-	-	-	-	-
BSPCE2019-1	03/04/2020	875 673		(2 152)	(42 223)	831 298	831 297
BSPCE2019-2	03/04/2020	594 545			(4 303)	590 542	590 541
BSPCE2020-1	22/12/2020	725 250			(84 447)	640 803	640 802
BSPCE2020-2	22/12/2020	362 250			(8 607)	353 643	353 643
BSPCE2021-1	15/09/2021	2 873 769			(292 376)	2 581 393	2 581 394
BSPCE2021-2	15/09/2021	1 436 885			(146 188)	1 290 697	1 290 696
Total		**6 868 747**		**(2 152)**	**(578 144)**	**6 288 073**	**6 288 073**

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
BSPCE2021-2	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€)
AGA$_{2020}$	22/12/2020	**2 500 911**	N/A	N/A	N/A	N/A	**2 311**
AGA$_{2021-1}$	15/09/2021	**6 631 068**	N/A	N/A	N/A	N/A	**4 936**
AGA$_{2021-2}$	25/04/2023	**1 591 334**	N/A	N/A	N/A	N/A	**271**
Total		**10 723 313**					**7 518**

Evolution du nombre d'AGA en circulation

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	Acquis	Caducs	31/12/2021	
AGA$_{2020}$	22/12/2020	2 500 911	-	-	-	2 500 911	2 500 911
AGA$_{2021}$	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**

L'évolution du nombre d'AGA en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2022 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Acquis	Caducs	31/12/2022	
AGA$_{2020}$	22/12/2020	2 500 911-	-	(2 500 911)	-	-	-
AGA$_{2021-1}$	15/09/2021	6 631 068	-	(6 631 068)	-	-	-
AGA$_{2021-2}$	25/04/2023	-	1 591 334	-	-	1 591 334	1 591 334
Total		**9 131 979**	**(1 591 334)**	**(9 131 979)**	-	1 591 334	1 591 334

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

Type	Période d'acquisition des droits
AGA$_{2020}$	Période d'acquisition de 2 ans
AGA$_{2021-1}$	Période d'acquisition de 1 an
AGA$_{2021-2}$	Période d'acquisition de 1 an

Charges de paiements fondés sur des actions comptabilisées au titre des exercices clos au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2022

Type	31/12/2021				31/12/2022			
	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$_{2021}$	153	153	-	153	17	-	17	17
BSPCE$_{2017\text{-}1}$	347	347	-	347	347	347	-	347
BSPCE $_{2017\text{-}2}$	369	369	-	369	369	369	-	369
BSPCE $_{2019\text{-}1}$	640	447	124	570	640	570	74	644
BSPCE $_{2019\text{-}2}$	320	52	62	113	320	113	98	207
BSPCE $_{2020\text{-}1}$	218	257	84	341	218	341	97	433
BSPCE $_{2020\text{-}2}$	435	1	42	43	435	43	58	100
BSPCE $_{2021\text{-}1}$	838	-	339	339	838	339	209	547
BSPCE $_{2021\text{-}2}$	419	-	169	169	419	169	251	417
AGA$_{2020}$	2 311	28	1 155	1 184	2 311	1 184	1 117	2 311
AGA$_{2021\text{-}1}$	4 936	-	1 447	1 447	4 936	1 447	3 460	4 936
AGA$_{2021\text{-}2}$	-	-	-	-	271	-	186	186
Sous-total			**3 422**				**5 567**	
Contribution sociale (1)			308				171	
Total			**3 730**				**5 738**	

(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'élevait à 310 K€ au 31 décembre 2021.

Note 12 : Emprunts et dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Avances remboursables	906	664
Emprunts obligataires non convertibles	2 740	1 721
Emprunts obligataires convertibles	1 647	1 792
Dettes sur obligations locatives non courantes	225	190
Dettes financières non courantes	**5 518**	**4 367**
Dérivés passifs non courants	536	-

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Avances remboursables	377	418
Emprunts obligataires non convertibles	1 524	1,017
Emprunts obligataires convertibles	6 627	6 462
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR **(2)**	3 287	2 035
Dettes sur obligations locatives courantes	221	280
Dettes financières courantes	**12 036**	**10 213**
Dérivés passifs courants	788	13

(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

Une partie des créances CIR 2021 et 2022 a été préfinancée par le FONDS COMMUN DE TITRISATION PREDIREC INNOVATION 3 avec NEFTYS CONSEIL SARL en tant qu'arrangeur, ou NEFTYS en 2021 et 2022, respectivement. En conséquence, la Société a enregistré :

- un passif du montant dû à NEFTYS lors de l'encaissement du CIR ;
- un actif financier pour les montants prélevés par NEFTYS sur les créances cédées (considérées comme un dépôt de garantie, voir Note 7), et
- un actif circulant au titre du crédit d'impôt recherche du CIR à charge de l'État français.

Conformément à la norme IFRS 9, la dette financière due à NEFTYS a été déterminée selon la méthode du coût amorti :

- CIR 20210 : 3 287 K€ au 31 décembre 2021 ; et
- CIR 20221 : 2 035 K€ au 31 décembre 2022.

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	Courant	Non courant	
		< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	1 083	418	664	-
Emprunts obligataires non convertibles	2 685	981	1,704	-
Emprunts obligataires convertibles	8 255	6,462	1,792	-
Dettes sur obligations locatives	470	280	190	-
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	2 035	2,035		-
Total dettes financières	**14 527**	**10,177**	**4,350**	**-**
Dérivés passifs	13	13	-	-

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	Courant	Non courant	
		< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	1 284	378	746	160
Emprunts obligataires non convertibles	4 264	1 524	2 740	-
Emprunts obligataires convertibles	8 274	6 627	1 647	-
Dettes sur obligations locatives	446	221	225	-
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	3 287	3 287	-	-
Total dettes financières	**17 555**	**12 037**	**5 358**	**160**
Dérivés passifs	1 324	788	536	-

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

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 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**	**1 284**
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	(59)	(165)	-	-	(225)
Subventions	-	-	-	-	-
Charges financières	1	15	8	7	31
Autres	2	-	(9)	-	(7)
Au 31 décembre 2022	**-**	**324**	**385**	**373**	**1,083**

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 2022	**-**	**324**	**385**	**373**	**1 083**
Part à moins d'un an	-	269	91	-	360
Part d'un an à 5 ans	-	55	294	373	722
Part à plus de 5 ans	-	-	-	-	-

(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	300	-	379
Part d'un an à 5 ans	-	275	100	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.

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 (200 k€) 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, reportée par avenant à fin avril 2024; et
- en cas de réussite technico-économique, un remboursement est prévu sur une période de 5 ans à compter de septembre 2024.

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 2022, 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.

12.2.2 Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2020

(montants en milliers d'euros)	ATLAS ORNANE 2020
Au 31 décembre 2020 – Emprunt obligataire convertible - Courant	**-**
(+) Encaissement net (1)	14 550
(+) Variation de la juste valeur de la dette	3 017
(-) Conversion	(10 940)
Au 31 décembre 2021 – Emprunt obligataire convertible - Courant	**6 627**
(+) Encaissement net	0
(+) Variation de la juste valeur de la dette	(546)
(-) Conversion	(6 081)
Au 31 décembre 2022 – Emprunt obligataire convertible - Courant	**-**

(1) 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).

Au 31 décembre 2022, toutes les obligations convertibles liées à ce contrat ont été converties.

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 7**		**Tranche 8**	
ATLAS 2020	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2022**	**A l'émission (19/12/2021)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,74 €	-	0,44 €	-
Volatilité	76%	-	59%	-
Taux sans risqué	-0,68%	-	-0,78%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 518**	**-**	**3 646**	**-**

Au 31 décembre 2021, l'ensemble des obligations convertibles émises au profit d'Atlas dans le cadre de ce contrat ont été converties.

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2021

(montants en milliers d'euros)	**ATLAS ORNANE 2021**
Au 31 décembre 2021 – Emprunt obligataire convertible - Courant	-
(+) Encaissement net [(1)]	9 590
(+) Variation de la juste valeur de la dette	1 221
(-) Conversion	(4 349)
Au 31 décembre 2022 – Emprunt obligataire convertible - Courant	**6 462**

(1) Produit net de 9 590 K€ (prix de souscription de 96 % du nominal de 10 000 K€) en 2022.

En juin 2021, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 M€ (8 tranches d'une valeur nominale de 4 M€ 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 M€ peut être tiré par Biophytis sur les trois prochaines années, sans engagement, au travers de huit tranches successives de 4 M€ 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 la capacité de la société mère ainsi que ses 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.

Au 31 décembre 2022, ces covenants sont respectés.

Ce contrat contient également certaines clauses restrictives habituelles et des cas de défaut, y compris en cas de changement de contrôle.

Au 31 décembre 2022, la Société a procédé à l'émission de 360 ORNANE (première et deuxième tranches) pour un montant total de 8 M€ puis une partie de la troisième tranche pour 2 M€ dans le cadre du Contrat ATLAS 2021.

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.

<u>Traitement Comptable</u>

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, aucune tranche d'obligations convertibles liées au contrat Atlas 2021 n'a été émise.

Au 31 décembre 2022, la Société a émis 400 ORNANE (première et deuxième tranches plus la moitié de la troisième tranche) pour un montant total de 10 millions d'euros dans le cadre du Contrat ATLAS 2021. Des primes d'émission ont été payées pour 400 K€, des frais de transaction pour 90 K€, des frais de structuration pour 45 K€, des commissions pour 240 K€ et des frais de conseil pour 15 K€.

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 2021	**A l'émission (11/04/2022)**	**31/12/2022**	**A l'émission (28/06/2022)**	**31/12/2022**	**A l'émission (20/10/2022)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	160	-	160	148	80	80
Cours action	0,23 €	-	0,10 €	0,05 €	0,10 €	0,05 €
Volatilité	70,00%	-	70,00%	65,00%	70,00%	65,00%
Taux sans risque	0,54%	-	1,82%	3,58%	2,81%	3,39%
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€) (1)	**3 840**	**-**	**3 840**	4 066	**1 920**	2 396

(1) La juste valeur de la Tranche 3 à l'émission inclue la survaleur relative à la deuxième partie de la tranche 3 (148 milliers d'euros par sous-tranche soit 396 milliers d'euros pour la tranche 3 complète)

Au 31 décembre 2022, la totalité des ORNANE Tranche 1 ont été converties et 12 ORNANE de la Tranche 2.

Le tableau ci-dessous résume l'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation des obligations convertibles effectuée par le changement d'hypothèses:

Analyse de sensibilité	Au 31 décembre 2022	
	Tranche 2	Tranche 3
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	4 066	2 396
Impact d'une hausse de 5% de la volatilité	0	0
Impact d'une baisse de 5% de la volatilité	0	0
Impact d'une hausse de 5% du spread de crédit	0	0
Impact d'une baisse de 5% du spread de crédit	0	0
Impact d'une hausse de 1% du taux sans risque	0	0
Impact d'une baisse de 1% du taux sans risque	(1)	(1)
Impact d'une hausse de 5% du cours de l'action	1	2
Impact d'une baisse de 5% du cours de l'action	0	0

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	Emprunt KREOS Contrat dérivé	KREOS 2021 rachat de garantie 2018	KREOS 2021 day one gain	Total
Au 31 décembre 2020	**4 392**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**4 392**
(+) Encaissement brut	-	3 829	2 250	-	-	98	6 177
(+) Dépôt de garantie	-	-	-	-	-	-	-
(+) Juste valeur instrument dérivé				150	-	-	-
(-) Frais imputés sur l'emprunt obligataire	-	(97)	(28)	-	-	-	(125)
(+) Variation de juste valeur de la dette	-	(536)	(590)	1 174	(48)	-	-
(-) Bifurcation de l'option de conversion reconnu comme un dérivé passif	-	-	-	-	-	-	-
(+/-) Impact du coût amorti	96	33	15	-	-	-	144
(-) Remboursement	(3 550)	-	-	-	-	-	(3 550)
Au 31 décembre 2021 (retraité) [1]	**938**	**3 229**	**1 647**	**1 324**	**(48)**	**98**	**7 188**
(+) Encaissement brut	-	-	-	-	-	-	-
(+) Dépôt de garantie	-	-	-	-	-	-	-
(-) Frais imputés sur l'emprunt obligataire	-	-	-	-	-	-	-
(+) Variation de juste valeur de la dette [2]	-	-	-	(1 311)	-	-	(1 311)
(-) Bifurcation de l'option de conversion reconnu comme un dérivé passif	-	-	-	-	-	-	-
(+/-) Impact du coût amorti	6	358	145	-	-	(45)	464
(-) Remboursement	(944)	(900)	-	-	-	-	(1,844)
Au 31 décembre 2022	**-**	**2 687**	**1 792**	**13**	**(48)**	**53**	**4 497**

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

(2) Diminution de la valeur par option : €0,35559 au 31 décembre 2021 contre €0,00584 au 31 décembre 2022

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 M€ 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. La Société a également accordé une sûreté dans l'entreprise en exploitation, y compris une partie des brevets de la Société, à 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 M€.

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. Le montant est nul au 31 décembre 2022.

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 du financement hybride KREOS 2018

Conformément à la norme IFRS 9, la composante dette non convertible a été initialement comptabilisée à la juste valeur puis évaluée ultérieurement au coût amorti. Le taux d'intérêt effectif après comptabilisation des bons de souscription en réduction de la dette était de 13,59 %.

Au 31 décembre 2021, le solde comptable du financement KREOS 2018 était de 938 K€. Au 31 décembre 2022, le financement est intégralement remboursé.

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

Le 19 novembre 2021, la Société a signé un nouveau contrat de prêt à risque et un contrat d'émission d'obligations qui pourraient fournir jusqu'à 10 M€ de financement à la Société par l'émission par la Société à Kreos d'obligations non convertibles pour 7,75 M€ (obligations ordinaires) et des obligations convertibles de 2,25 M€, plus l'émission de bons attachés à la première tranche.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 M€, 3,0 M€, 2,5 M€ et 2,0 M€. 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 au 31 décembre 2021 et la dernière tranche n'a pas été tirée par la Société.

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 € (sauf si la Société a payé des dividendes).

Aux termes des accords, en cas de conversion à la date de remboursement, Kreos remboursera à la Société, lors de l'émission des actions de conversion, un montant égal à 10 % du total des intérêts payés par la Société. En cas de conversion partielle à cette date, le montant sera réduit en conséquence.

La Société a émis au profit de Kreos Capital 2 218 293 BSA donnant le droit de souscrire à des actions ordinaires nouvelles de la Société, à raison d'une action pour un BSA. Les BSA peuvent être exercés sur une période de 7 ans après leur émission. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0,56 €.

Kreos peut décider de n'exercer qu'une partie des BSA, auquel cas elle recevra de la Société un paiement en numéraire déterminé selon une formule tenant compte de la différence entre le prix d'exercice des BSA et le cours de bourse (VWAP) de l'action Biophytis à la date d'exercice.

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 la capacité de la société et de ses filiales, dans certaines circonstances, à, entre autres :

- contracter un endettement supplémentaire ;
- 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 du financement hybride KREOS 2021

L'analyse des caractéristiques du contrat hybride selon les critères IFRS9 et IAS32 a conduit à la nécessité de comptabiliser les options de conversion, ainsi que les BSA, comme des instruments dérivés séparés du contrat hôte (pas de composante capitaux propres dans la mesure où ces options ne conduisent pas en toute circonstance à livrer un nombre d'actions fixes, pour un prix fixe).

Le montant de trésorerie de 5,5 M€, reçu le 19 novembre 2021 (hors frais de transaction) correspondant à l'estimation de la juste valeur des instruments mis en place en date de tirage des fonds : des composantes dettes financières au titre des tranches A et B pour 4,3 M€ (convertibles et non convertibles), des instruments dérivés passifs au titre des primes reçues sur les options vendues pour 1,2 M€ (464 au titre des options de conversion et 710 au titre des BSA émis), et une compensation financière de 48 K€ au titre des BSA 2018 rachetés par la Société à KREOS.

Concernant la tranche (C) de l'emprunt obligataire ordinaire émis en décembre 2021 pour 677 K€ (hors frais de transaction), les conditions de tirage ayant été remplies hors du cadre du contrat, la société a analysé le tirage de la tranche (C) dans le cadre d'un nouveau contrat de prêt, avec Kreos Capital VI UK. A ce titre, la tranche (C) est comptabilisée pour sa juste valeur au bilan, estimée sur la base du taux de financement déduit du financement Kreos VI. La valeur d'entrée du passif de la Tranche C conduit à comptabiliser un « day one gain » de 98 K€. Compte tenu de la nature non observable du taux du marché, le « day one gain » est reporté au bilan de la Société et comptabilisé en passifs financiers.

Conformément à IAS 32, la valeur de rachat des BSA 2018 a été comptabilisée pour 48 K€ en réduction des capitaux propres, en cohérence avec le traitement appliqué aux BSA émis en 2018.

Les composantes dettes financières sont comptabilisées selon les principes du coût amorti, sur la base d'un taux d'intérêt effectif moyen de 26,37% pour les tranches non convertibles, et de 22,85% pour les tranches convertibles.

Les instruments dérivés sont valorisés à leur Juste Valeur au bilan, en contrepartie du compte de résultat : modèle de valorisation par implémentation binomial ou EDP pour les obligations convertibles, et modèle de valorisation Black & Scholes pour les BSA.

Le tableau ci-dessous résume la valorisation du dérivé au 31 décembre 2022 :

Juste valeur du dérivé passif KREOS 2021	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000	2 250 000	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000	2 250 000	2 250 000
Prix de l'action	0,451 €	0,494 €	0,046 €
Prix d'exercice	0,648 €	0,648 €	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%	85%	65%
Taux sans risque	-%	-%	3,39%
Différentiel de crédit (« credit spread »)	23,14%	23,14%	23,14%
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€)	**(464)**	**(536)**	**-**
Variation de la juste valeur du dérivé passif au cours de la période (en K€)		**(72)**	**536**

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

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

BSA – KREOS 2021 **Instruments dérivés**	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021 (retraité) (1)**	**31/12/2022**
Nombre de BSA en circulation	2 218 293	2 218 293	2 218 293
Prix d'exercice par action	0,56 €	0,56 €	0,56 €
Maturité	7 ans	6,88 ans	5,88 ans
Volatilité	85%	85%	65%
Taux sans risque	-%	-%	3,24%
Juste Valeur des BSA 2021 émis au profit de KREOS (en K€)	**(710)**	**(788)**	**(13)**
Variation de la juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)		**(78)**	**(775)**

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

Le tableau ci-dessous résume l'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation des instruments financiers effectuée par le changement d'hypothèses:

Analyse de sensibilité	Au 31 décembre 2022		
	Tranches non convertibles	Tranches convertibles	Dérivés bifurqués
Valeur des instruments (en K€)	(2 667)	(1 709)	13
Impact d'une hausse de 5% de la volatilité	0	0	4
Impact d'une baisse de 5% de la volatilité	0	0	(4)
Impact d'une hausse de 5% du spread de crédit	108	130	0
Impact d'une baisse de 5% du spread de crédit	(120)	(148)	0
Impact d'une hausse de 1% du taux sans risque	27	33	1
Impact d'une baisse de 1% du taux sans risque	(28)	(34)	(1)
Impact d'une hausse de 5% du cours de l'action	0	0	1
Impact d'une baisse de 5% du cours de l'action	0	0	0

Tableau de variation des dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) (1)	Encaisse-ment	Rembourse-ment	Impact du coût amorti	Nouvelle dette financière relative aux obligations locatives	Variation de juste par compte de résultat	Frais imputés sur l'emprunt et intérêts	Conversion en capitaux propres	Retenue de Garantie	Transfert entre dettes non courantes et dettes courantes	31/12/2022
Avances remboursables	906	-	(230)	14	-	-	-	-	-	(26)	664
Emprunts obligataires non-convertible	2 740	-	-	282	-	-	-	-	-	(1 300)	1 722
Emprunts obligataires convertible	1 647	-	-	145	-	-	-	-	-	-	1 792
Dettes sur obligations locatives non courantes	225	-	-	-	216	-	-	-	-	(251)	190
Dettes financières non courantes	**5 518**	**-**	**(230)**	**441**	**216**	**-**	**-**	**-**	**-**	**(1 577)**	**4 368**
Dérivés passifs non courants	**536**	**-**	**-**	**-**	**-**	**(536)**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
Avances remboursables	377	-	-	15	-	-	-	-	-	26	418
Emprunts obligataires non-convertible	1 524	-	(1 844)	37	-	-	-	-	-	1 300	1 016
Emprunts obligataires convertible	6 627	10 000	-	-	-	675	-	(10 840)	-	-	6 462
Dette préfinancement CIR	3 287	1 834	(3 458)	39	-	-	150	-	183	-	2 035
Dettes sur obligations locatives courantes	221	-	(244)	-	52	-	-	-	-	251	280
Dettes financières courantes	**12 036**	**11 834**	**(5 546)**	**91**	**52**	**675**	**150**	**(10 840)**	**183**	**1 576**	**10 212**
Dérivés passifs courants	**788**	**-**	**-**	**-**	**-**	**(775)**	**-**	**-**	**-**	**-**	**13**

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

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	31/12/2021	31/12/2022
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%	3,77%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE : TH/TF 2016-2018
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	3,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales Cadres	43%	44%

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**
Coûts des services passés	53
Coûts financiers	4
Ecarts actuariels	(80)
Au 31 décembre 2022	**183**

Note 14 : Provisions

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	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)**	-	**-**

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	Dotations	Reprises avec objet	Reprises sans objet	31/12/2022
Provision pour litiges (2)	-	75	-	-	**75**
Provision pour risques	-	-	-	-	-
Total provisions	**-**	**75**	**-**	-	**75**

(1) Lors du premier semestre 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. Ce montant a été réglé au cours de l'année 2021.

(2) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2022, la Société a doté une provision de 75K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile dans le cadre du litige qui l'oppose à la société Negma.

Note 15 : Autres passifs courants

15.1 Dettes fournisseurs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Fournisseurs – recherche et développement	6 669	5 250
Fournisseurs – frais généraux et administratifs	937	1 690
Total dettes fournisseurs	**7 606**	**6 940**

La baisse de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est principalement due à la fin de la phase 2-3 du projet COVA (se référer à la Note 16.1).

L'augmentation des dettes fournisseurs envers les fournisseurs généraux et administratifs est principalement due aux coûts honoraires comptables, d'audit et des coûts de recrutement.

15.2 Dettes fiscales et sociales

(montants en milliers d'euros)	31/12/21	31/12/2022
Personnel et comptes rattachés	658	855
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 202	831
Autres impôts, taxes et versements assimilés	138	94
Total dettes fiscales et sociales	**1 998**	**1 780**

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 171 K€ au 31 décembre 2022 (310 K€ au 31 décembre 2021).

15.3 Autres créditeurs et dettes diverses

(Montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Jetons de présence	202	146
Produits constatés d'avance (1)	175	178
Autres	4	4
Total autres créditeurs et dettes diverses	**381**	**328**

(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 2022 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)	31/12/2021	31/12/2022
Charges de personnel	(4 392)	(6 179)
Autres achats et charges externes	(19 345)	(12 991)
Divers	(264)	(285)
Frais de recherche et développement	**(24 001)**	**(19 455)**
Crédit d'impôt recherche	4 080	3 413
Subventions	256	7
Subventions	**4 336**	**3 420**
Frais de recherche et développement, nets	**(19 665)**	**(16 034)**

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 à l'année pleine des recrutements en cours d'année 2021, au renforcement de l'effectif réglementaire et à l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées fin 2020, 2021, et en 2022 (3 281 K€ en 2022 contre 2 125 K€ en 2021).

La diminution des achats et charges externes en 2022 par rapport à 2021 est principalement liée à la fin de notre étude de phase 2-3 COVA ainsi qu'aux coûts des réunions préliminaires avec les instances publiques réglementaires dans le cadre de la poursuite de notre étude post phase 2 SARA-INT. Ces dépenses se composaient principalement des coûts des organismes de recherche sous contrat (CRO) pour la conduite des essais cliniques et des études non-cliniques, ainsi que des coûts des organisations de développement et fabrication sous contrat (CDMO) pour la mise à l'échelle de la fabrication du Sarconeos (BIO101) en vue d'un dépôt auprès des autorités réglementaires.

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)	31/12/2021	31/12/2022
Charges de personnel	(3 107)	(4 110)
Autres achats et charges externes	(3 991)	(2 928)
Divers	(52)	(199)
Frais généraux et administratifs	**(7 150)**	**(7 237)**

Entre 2021 et 2022, les charges de personnel, y compris les rémunérations fondées sur des actions, pour la direction générale et le personnel administratif ont augmenté de 1 002 K€ principalement en raison du remplacement du personnel Finance et par l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées en 2020, 2021 et 2022

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 2022, d'honoraires d'expertise comptable et d'audit, d'assurances et d'honoraires juridiques.

16.3 Charges de personnel

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Salaires et charges sociales	(3 770)	(4 722)
Paiements fondés sur des actions [1]	(3 730)	(5 567)
Charges de personnel	**(7 499)**	**(10 289)**

(1) la charge relative au paiement fondé sur des actions inclut 171K€ en 2022 et 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 23 au 31 décembre 2022 contre 27 au 31 décembre 2021.

Note 17 : Produits et charges financiers nets

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021 (retraité) [1]	31/12/2022
Intérêts financiers et coût amorti du contrat de financement Kreos [2]	(544)	(1 597)
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles et dérivés passif [2] [3]	(1 856)	637
Indemnités financières Negma [4]	(1 695)	-
Dotation aux provisions pour risques dans le cadre du litige Negma	-	(75)
Autres charges financières	(166)	(31)
Frais relatifs à la mise en place d'emprunts obligataires convertibles	(125)	(820)
Produits financiers nets liés à la restitution des pénalités par Negma [5]	20	990
Autres produits financiers	4	(17)
(Pertes) et gains de change	14	(31)
Total produits et charges financiers	**(4 349)**	**(944)**

(1) Se référer à la 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

(3) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2022, 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 ATLAS pour (675) K€ et (ii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour 1 312 K€.

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€.

(4) 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 1,5 M€, (ii) 100 K€ et 8 K€ en vertu de l'article 700 du Code de procédure civile et (iii) des intérêts de retard à hauteur de 87 K€. 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.

(5) Le 8 septembre 2022, la cour d'appel de Paris a cassé partiellement le jugement du juge de l'exécution du tribunal de Paris. Negma Group Ltd a été condamnée à restituer à la Société la somme de 1 M€. Cette indemnité a été enregistrée en produit financier.

Note 18 : Impôt sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2022 est estimé à 152 234 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 150 896 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 1 338 K€ (1 427K$ convertis au taux de clôture au 31 décembre 2021), dont :
    - 963 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 4 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 25% ;
- Biophytis Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 21% ; et
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.

En application des principes décrits en Note 2.22, 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)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Résultat net	(31 164)	(24 216)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	**(31 164)**	**(24 216)**
Taux courant d'imposition en France	26,50%	25%
Impôt théorique au taux courant en France	**8 258**	**6 054**
Différences permanentes	880	607
Paiement en actions	(907)	(1 392)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(8 231)	(5 211)
Différences de taux d'imposition	-	(61)
(Charge)/produit d'impôt du groupe	**-**	**-**
Taux effectif d'impôt	*0,0%*	*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)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Décalages temporaires	421	299
Déficits reportables	32 539	38 007
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	**32 960**	**38 306**
		-
Décalages temporaires	(526)	(815)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	**(526)**	**(815)**
		-
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	**32 434**	**37 491**
Impôts différés non reconnus	(32 434)	(37 491)
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)	31/12/2021 (retraité) (1)	31/12/2022
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	118 332 562	174 860 545
Actions propres	49 882	21 268
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	118 282 679	174 839 276
Résultat net de l'exercice	(31 164)	(24 216)
Résultat de base par action (€/action)	**(0,26)**	**(0,14)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,26)**	**(0,14)**

(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, AGA, 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).

Au 31 décembre 2022, il y avait des BSA en circulation pour acquérir jusqu'à 2 868 387 actions, des BSPCE en circulation pour acquérir jusqu'à 6 288 073 actions et 1 591 334 actions gratuites en circulation qui ont été attribuées aux fondateurs le 25 avril 2022 et seront remises à le 25 avril 2023 après une période d'acquisition d'un an.

Note 20 : Parties liées

20.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022
Rémunérations fixes dues	1 125	1 136
Rémunérations variables dues	269	269
Avantages en nature	25	25
Jetons de présence	301	125
Paiements fondés sur des actions	3 294	5 567
Honoraires de conseil	30	150
Total rémunération des dirigeants	**5 044**	**7 272**

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 2,1 M€ 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 K€ 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.

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 1 440 K€ (dont 270 K€ et 90 K€ pour les exercices 2021 et 2022, respectivement) et sont amortis sur une durée de 19 ans.

20.3 Contrat de consulting conclu avec Successful Life

Le 1er octobre 2019, nous avons conclu une convention de services avec Successful Life SAS dans laquelle Jean Mariani, son représentant légal, détient une participation majoritaire. 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, tacitement renouvelable. Cette convention a été résiliée et une nouvelle convention a été signée pour une durée d'un an tacitement renouvelable à compter du 1er janvier 2021 suite à la décision du Conseil du 9 mars 2021. Le contrat court par tacite reconduction pour une année supplémentaire en 2023. Cette convention de services prévoit le conseil scientifique et stratégique en relation avec la 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 débours sur présentation de justificatifs.

De plus, 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. Ce contrat a été prorogée le 31 août jusqu'au 30 septembre 2022, et approuvée par décision du Conseil du 15 septembre 2021.

21.1 Engagements au titre des dettes financières

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2022
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	330
Atlas Tranche 3	La Tranche 3 de l'accord Atlas 2021 a été émise en deux temps : la notification de tirage émise le 20/10/22, prévoyait un paiement de 50% au 28/10/22 et le solde de 50% le 28/11/ 2022. La sous-tranche T3.1 a été liquidée par ATLAS le 09/11/22. La deuxième sous-tranche T3.2 n'a pas pu être réglée par ATLAS avant la clôture 2022, comme initialement prévu.	2 000	2 000
Kreos 2021	Conformément aux termes des contrats de prêt à risque signés avec Kreos le 10 septembre 2018 (voir note 12.2.3) et le 19 novembre 2021 (voir note 12.2.3), la Société a donné en gage une sûreté sur les actifs de la Société pour au profit de Kreos. La Société a également accordé une sûreté dans l'entreprise en exploitation, y compris une partie des brevets de la Société, à Kreos.	N/A	N/A

21.2 Engagements donnés au titre de l'exploitation de la propriété industrielle

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.

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 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 d'augmentation 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 préfinancement de créances de CIR depuis 2020.

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 18 988 K€ et 23 795 K€ respectivement au 31 décembre 2022 et au 31 décembre 2021.

Montants en K€	31/12/2022 Total	2023 Inférieur à 1 an	2024 / 2025 entre 1 et 3 ans	2026 / 2027 entre 3 et 5 ans	Supérieur à 5 ans
Obligations non convertible émises au profit de Kreos (a)	2,685	981	1 704	-	-
Avances remboursables	1 083	418	665	-	-
Obligations locatives	470	280	190	-	-
Obligations convertible émises au profit de Kreos (b)	1 792	-	1 792	-	-
Obligations convertible émises au profit de ATLAS (c)	6 462	6,462	-	-	-
Dettes financières liées au préfinancement du CIR	2 035	2 035	-	-	-
Dérivés passifs	13	13	-	-	-
Total	**14 540**	**10 189**	**4 351**	**-**	**-**

(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 M€. 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 M€ 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 M€ le 29 avril 2020, une deuxième tranche de 3 M€ le 19 juin 2020, une troisième tranche de 3 M€ le 28 août 2020, une quatrième et une cinquième tranche de 6 M€ le 27 mai 2021, une sixième et une septième tranche de 6 M€ le 20 septembre 2021 et une huitième tranche de 3 M€ le 20 décembre 2021. Au 31 décembre 2022, il y a 228 obligations convertibles en circulation émises au profit d'ATLAS.

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

Conversions ORNANEs - Contrats ATLAS

Conversions Atlas post 31/12/2022	***Date***	***Bonds***	***Actions créées***	***Montant (€)***
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	03/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	05/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	12/01/2023	4	2 433 090	100 000
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	30/01/2023	4	2 551 020	100 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 40 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*40*	27 247 956	1 000 000
- 16 ORNANEs ATLAS tr 2	06/02/2023	*16*	10 899 182	400 000
- 22 ORNANEs ATLAS tr 2	30/03/2023	*22*	12 941 176	550 000
Au 17 avril 2023		***112***	***73 058 691***	***2 800 000***

Depuis le 31 décembre 2022, la Société a procédé aux conversions de 112 obligations convertibles dans le cadre de la Tranche 2 du Contrat Atlas 2021 pour un montant total de 2 800 milliers d'euros. Les opérations ont donné lieu à la création de 73 058 691 actions nouvelles de la Société.

Litige avec Negma Group Ltd

La Cour d'appel de Paris a :

- confirmé le jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021 (la Société a déjà exécuté l'intégralité du jugement en 2021) ;

- condamné Biophytis à payer à Negma 75 000 euros au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

A ce titre, une provision de 75 000 euros a été comptabilisé dans l'état de situation financière consolidée au 31 décembre 2022.

4 COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE BIOPHYTIS SA POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2022

Bilan – Actif

BIOPHYTIS Bilan - Actif en K€	Notes	31/12/2022 Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	31/12/2021 Valeurs nettes comptables
Capital souscrit non appelé		-	-	-	-
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement		-	-	-	-
Frais de développement		-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	3 872	1 217	2 655	2 755
Autres immobilisations incorporelles		-	-	-	-
Immobilisations incorporelles en cours	3.1	-	-	-	-
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains		-	-	-	-
Constructions		-	-	-	-
Installations techniques, matériel, outillage	3.1	341	273	67	108
Autres immobilisations corporelles	3.1	228	177	51	32
Immobilisations en cours		-	-	-	-
Avances et acomptes		-	-	-	-
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	296	296	-	-
Créances rattachées à des participations	3.2	2 242	2 242	-	-
Autres immobilisations financières	3.2	126		126	424
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		**7 104**	**4 205**	**2 900**	**3 320**
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières, approvisionnements		-	-	-	-
Produits intermédiaires et finis		-	-	-	-
Marchandises		-	-	-	-
Avances, acomptes versés/commandes		132		132	2
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés	4	-	-	-	-
Autres créances	4	3 471		3 471	2 265
Capital souscrit et appelé, non versé		-	-	-	-
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	6	21	7	14	51
Disponibilités	6	11 040		11 040	23 906
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	7	1 572	-	1 572	1 416
TOTAL ACTIF CIRCULANT		**16 237**	**7**	**16 229**	**27 639**
Prime de remboursement des obligations		228		228	168
Ecarts de conversion actif		37		37	4
TOTAL ACTIF		**23 606**	**4 212**	**19 395**	**31 131**

Bilan – Passif

BIOPHYTIS Bilan - Passif en K€	Notes	31/12/2022	31/12/2021
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	8	47 660	27 191
Primes d'émission, de fusion, d'apport	8	(9 887)	20 422
Ecarts de réévaluation		-	-
Réserve légale		-	-
Réserves statutaires ou contractuelles		-	-
Réserves réglementées		-	-
Autres réserves		-	-
Report à nouveau		(20 654)	(10 942)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)		(18 859)	(29 460)
Subventions d'investissements		-	-
Provisions réglementées		-	-
TOTAL CAPITAUX PROPRES		**(1 740)**	**7 211**
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs		-	-
Avances conditionnées	11	1 130	1 354
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		**1 130**	**1 354**
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	10	112	4
Provisions pour charges	10	171	310
TOTAL PROVISIONS		**283**	**314**
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles	12.2	5 700	5 600
Autres emprunts obligataires	12.1	5 277	7 120
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	6 757	7 478
Dettes fiscales et sociales	13	1 578	1 670
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	13	-	-
Autres dettes	13	150	206
COMPTES DE REGULARISATION			
Produits constatés d'avance	7	178	178
TOTAL DETTES		**19 640**	**22 253**
Ecarts de conversion passif		82	-
TOTAL PASSIF		**19 395**	**31 131**

Compte de résultat

BIOPHYTIS Compte de résultat en K€	Notes	31/12/2022 12 mois	31/12/2021 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Ventes de marchandises		-	-
Production vendue		-	-
CHIFFRE D'AFFAIRES NET		**-**	**-**
Production stockée		-	-
Subventions d'exploitation		7	218
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	15	165	37
Autres produits		18	3
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**190**	**257**
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises		-	-
Variation de stock de marchandises		-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements		11	1 023
Variations de stock de matières premières et approvisionnements		-	-
Autres achats et charges externes		16 615	22 880
Impôts, taxes et versements assimilés		280	194
Salaires et traitements		3 082	2 506
Charges sociales		1 352	1 552
DOTATIONS D'EXPLOITATION			
Dotations aux amortissements sur immobilisations	3.1	246	256
Dotations aux provisions sur actif circulant		-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges	10	-	-
Autres charges		154	327
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		**21 740**	**28 738**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(21 690)**	**(28 481)**
Produits financiers	16	1 189	8 377
Charges financières	16	1 780	14 244
RESULTAT FINANCIER		**(591)**	**(5 867)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(22 141)**	**(34 347)**
Produits exceptionnels	17	11	809
Charges exceptionnelles	17	3	2
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**9**	**807**
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		-	-
Impôts sur les bénéfices	18	(3 274)	(4 080)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		**(18 859)**	**(29 460)**

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 2022.

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 2022 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 17 avril 2023.

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 guerre en Ukraine sur les comptes au 31 décembre 2022

À partir du 24 février 2022, la Russie a considérablement intensifié ses opérations militaires en Ukraine. En réponse, l'Union européenne, les États-Unis et certains autres pays ont imposé d'importantes sanctions et des contrôles à l'exportation à l'encontre de la Russie, de la Biélorussie et de certaines personnes et entités liées aux organisations politiques, commerciales et financières russes ou biélorusses, et l'Union européenne, les États-Unis et certains autres pays pourraient imposer d'autres sanctions, des restrictions commerciales et d'autres mesures de rétorsion si le conflit se poursuit ou s'aggrave.
Durant l'exercice 2022, la situation en Ukraine n'a pas eu de conséquence significative sur les activités de la Société.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Conversions ORNANEs - Contrats ATLAS

Conversions Atlas post 31/12/2022	***Date***	***Bonds***	***Actions créées***	***Montant (€)***
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	03/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	05/01/2023	4	2 392 344	*100 000*
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	12/01/2023	4	2 433 090	100 000
- 4 ORNANEs ATLAS tr 2	30/01/2023	4	2 551 020	100 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 6 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*6*	4 087 193	150 000
- 40 ORNANEs ATLAS tr 2	02/02/2023	*40*	27 247 956	1 000 000
- 16 ORNANEs ATLAS tr 2	06/02/2023	*16*	10 899 182	400 000
- 22 ORNANEs ATLAS tr 2	30/03/2023	*22*	12 941 176	550 000
Au 17 avril 2023		***112***	***73 058 691***	***2 800 000***

Depuis le 31 décembre 2022, la Société a procédé aux conversions de 112 obligations convertibles dans le cadre de la Tranche 2 du Contrat Atlas 2021 pour un montant total de 2 800 milliers d'euros. Les opérations ont donné lieu à la création de 73 058 691 actions nouvelles de la Société.

Litige avec Negma Group Ltd

La Cour d'appel de Paris a :

- confirmé le jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021 (la Société a déjà exécuté l'intégralité du jugement en 2021) ;

- condamné Biophytis à payer à Negma 75 000 euros au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

A ce titre, une provision de 75 000 euros a été comptabilisé dans l'état de situation financière consolidée au 31 décembre 2022.

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 2022 s'élevant à 24,2 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 11 M€ au 31 décembre 2022 ;
- 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 22 M€ (8 tranches de 4 millions d'euros de valeur nominale chacune dont les deux premières tranches de 4 millions d'euros ont été émises en avril et juin 2022, respectivement, puis une partie de la tranche 3 été émise pour 2 millions d'euros).

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 2022, une partie de la créance liée au CIR 2022 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.

Contrat de liquidité

Les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité mis en place par la Société en juillet 2015 sont valorisées au cours d'achat. Elles sont comparées à leur valeur probable de négociation et dépréciées si nécessaires.

2.7 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises à ce dernier cours est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion actifs font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

2.8 Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital et d'apport sont directement imputés sur le montant des primes d'émission et d'apport.

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 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 relatives au litige NEGMA ;
- Un produit financier relatif au litige NEGMA;

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2021	Acquisitions	Cessions	31/12/2022
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 782	90	-	3 872
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-
Total immobilisations incorporelles	**3 782**	**90**	**-**	**3 872**
Installations techniques, matériel et outillages industriels	340	1	-	341
Installations générales, agencements, aménagements	72	16	-	88
Matériel de bureau, informatique, mobilier	122	17	-	139
Total immobilisations corporelles	**534**	**34**	**-**	**568**
TOTAL GENERAL	**4 317**	**124**	**-**	**4 440**

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2021	Dotations	Reprises	31/12/2022	Valeurs nettes 31/12/2022
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	1 027	190	-	1 217	2 655
Total immobilisations incorporelles	**1 027**	**190**	**-**	**1 217**	**2 655**
Installations techniques, matériel et outillages industriels	232	41	-	273	67
Installations générales, agencements, aménagements	70	5	-	75	14
Matériel de bureau, informatique, mobilier	92	10	-	102	37
Total immobilisations corporelles	**394**	**56**	**-**	**450**	**118**
TOTAL GENERAL	**1 321**	**246**	**-**	**1 567**	**2 774**

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 19.2), le total des droits d'utilisation de brevets acquis auprès du Directeur Général de la Société au 31 décembre 2022 s'élève à 1 440 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, 270 K€ en 2021 et 90 K€ en 2022. 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€)	31/12/2021	Augmentations	Diminutions	31/12/2022
Autres participations	296	-	-	296
Créances rattachées à des participations	2 063	472	294	2 242
Autres immobilisations financières	424	22	320	126
Total immobilisations financières	**2 784**	**494**	**614**	**2 664**

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2021	Dotations	Reprises	31/12/2022	Valeurs nettes 31/12/2022
Autres participations	296	-	-	296	-
Créances rattachées à des participations	2 063	195	17	2 241	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-	126
Total immobilisations financières	**2 359**	**195**	**17**	**2 537**	**126**

Les immobilisations financières sont constituées de :

- titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 K€ et 580 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 1 662 K€, dépréciés en totalité ;
- d'un dépôt de garantie de 126 K€ auprès de KREOS.

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2022 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2022		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations	2 242	-	2 242
Autres immobilisations financières	126	-	126
Total de l'actif immobilisé	**2 368**	**-**	**2 368**
De l'actif circulant			
Clients - Facture à établir	-	-	-
Etat - Crédit Impôt Recherche (2)	383	383	-
Taxe sur la valeur ajoutée (1)	829	829	-
Avances et acomptes versés sur commandes	-	-	-
Autres débiteurs (3)	1 954	1 954	-
Produits à recevoir	127	127	-
Fournisseurs avoirs à recevoir	309	309	-
Fournisseurs débiteurs	-	-	-
Total de l'actif circulant	**3 603**	**3 603**	**-**
Charges constatées d'avance	1 572	1 572	-
Total général	**7 543**	**5 175**	**2 368**

(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 2021 et au 31 décembre 2022 sont :

- CIR 2021 : 4 080 K€,
- CIR 2022 : 3 274 K€.

Au 31 décembre 2022, la créance relative au Crédit d'Impôt Recherche inclut le CIR 2022 non préfinancé.

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 1 943 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€)	31/12/2022	31/12/20201
Autres créances		
Divers produits à recevoir	7	6
Total autres créances	**7**	**6**
Total général	**7**	**6**

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€)	31/12/2022	31/12/2021
Contrat de liquidité	52	122
Comptes à terme	5 000	7 000
Comptes bancaires et caisse	6 002	16 834
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	**11 054**	**23 956**

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 31 K€,
- d'actions propres pour une valeur brute de 21 K€.

La société dispose au 31 décembre 2022 de deux dépôts à terme totalisant 5 000 K€ dont l'échéance initiale est de 1 mois :

- Un dépôt à terme de 1 000 K€ à échéance 08/01/2022 au taux d'intérêt de 0,8% ;
- Un dépôt à terme de 4 000 K€ à échéance 29/01/2023 au taux d'intérêt de 0,8%.

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€)	31/12/2022	31/12/2021
Prestations de recherche	1 465	1 301
Honoraires	14	-
Assurances	90	115
Locations mobilières	3	-
Intérêts financiers	-	-
Total des charges constatées d'avance	**1 572**	**1 416**

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€)	31/12/2022	31/12/2021
Subvention "BIO 201" de BPI France	178	178
Divers	-	-
Total des produits constatés d'avance	**178**	**178**

Note 8 : Capitaux propres

8.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2021 et 2022 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 2020	***100 757 097***	**20 151**	**17 506**	**-**	**(12 507)**	**(15 940)**	**9 210**
Affectation du résultat 2021			(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	-	-
Affectation du résultat 2021			(15 940)			15 940	**-**
Au 31 décembre 2021	***135 953 657***	**27 191**	**20 422**	**-**	**(10 942)**	**(29 460)**	**7 211**
Affectation du résultat 2021			(19 748)		(9 713)	29 460	**-**
Résultat net 2021						(18 375)	**(18 375)**
Augmentation de capital		-	-	-	-	-	-
Conversion d'obligations	*93 189 046*	18 638	(8 738)	-	-	-	9 900
Exercice de BSPCE		-	-	-	-	-	-
Souscription de BSA	*22 960*	5	2	-	-	-	7
Exercice d'AGA	*9 131 979*	1 826	(1 826)	-	-	-	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital							
Imputation du report à nouveau sur la prime d'emission							
Au 31 décembre 2022	***238 297 642***	**47 660**	**(9 887)**	**-**	**(20 654)**	**(18 375)**	**(1 257)**

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2022 :

Suite à l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 19 969 K€ par l'émission de 99 843 074 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de (10 544) K€.

8.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2022	31/12/2021
Capital (en K€)	47 660	27 191
Nombre d'actions	238 297	135 953 657
dont Actions ordinaires	238 297 642	135 953 657
Valeur nominale (en K€)	0,20 €	0,20 €

Le capital social est fixé à la somme de 47 659 528,40 €. Il est divisé en 238 297 642 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 2022, la Société détient 240 026 actions propres pour une valeur nette comptable de 21 K€ et 38 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 €
BSA_{2020}	07/04/2020	**7 475 708**	-	-
BSA_{2021}	17/06/2023	**398 476**	17/06/2028	0,10€

Type	Date d'attribution	31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2022	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
BSA$_{2017}$	21/07/2017	-	-	-	-	**-**	-
BSA$_{2020}$	07/04/2020	2 492 871	-	(22 902)		**2 469 969**	2 469 969
BSA$_{2021}$	17/06/2023		398 476			**398 476**	398 476
Total		**2 492 871**				**2 868 445**	**2 868 445**

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
BSA$_{2020}$	Intégralement acquis à la date d'attribution		
BSA$_{2021}$	Intégralement acquis à la date d'attribution		

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$_{2017}$	21/07/2017	**354 000**	21/07/2021	6,09 €
BSPCE$_{2017-1}$	21/07/2017	**227 000**	21/07/2021	3,30 €
BSPCE$_{2017-2}$	21/07/2017	**127 000**	21/07/2021	3,30 €
BSPCE$_{2019}$	03/04/2020	**2 000 000**	03/04/2026	0,27 €
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$_{2020}$	22/12/2020	**1 499 089**	22/12/2026	0,47 €
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$_{2021-1}$	22/12/2020	**6 631 068**	N/A	N/A
Actions gratuites$_{2021-2}$	15/09/2021	**1 591 334**	N/A	N/A

Type	Date d'attribution	31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2022	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
BSPCE$_{2017-1}$	21/07/2017	-	-	-	-	-	-
BSPCE$_{2017-2}$	21/07/2017	-	-	-	-	-	-
BSPCE$_{2019}$	03/04/2020	1 470 218	-	(2 512)	(46 526)	1 421 540	1 421 540
BSPCE$_{2019-1}$	03/04/2020	875 673	-	(2 152)	(42 223)	831 298	837 754
BSPCE$_{2019-2}$	03/04/2020	594 545	-	-	(4 303)	590 242	592 393
--**BSPCE$_{2020}$**	22/12/2020	1 087 875	-	-	(93 054)	994 821	287 532
--**BSPCE$_{2020-1}$**	15/09/2021	725 250	-	-	(84 447)	640 803	649 410
BSPCE$_{2020-2}$	15/09/2021	362 625	-	-	(8 607)	354 018	358 322
BSPCE$_{2021}$	15/09/2021	4 310 654	-	-	(438 564)	3 872 090	1 313 520
BSPCE$_{2021-1}$	15/09/2021	2 873 769	-	-	(292 376)	2 581 393	2 750 404
BSPCE$_{2021-2}$	15/09/2021	1 436 8855	-	-	(146 188)	1 290 697	1 436 884
Actions gratuites$_{2020}$	22/12/2020	2 500 911	-	(2 500 911)	-	-	-
Actions gratuites$_{2021}$	15/09/2021	6 631 068		(6 631 068)	-	-	-
Actions gratuites$_{2022}$	25/04/2023	-	1 591 334	-	-	1 591 334	1 591 334
Total		**16 000 726**	**-**	**-**	**-**	**7 879 785**	**4 613 926**

** 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	69 297			-		(69 297)
	22/12/2020	BSPCE	138 595			-		(138 595)
	TOTAL		**225 892**			**-**		**(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 2021, 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, 398 476 BSA2021 ont été émis après exercice complet de la clause d'extension. Le prix de souscription a été de 0,10 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, 2021 et 2022, des BSA ont été exercés pour respectivement 1 042 K€, 303 K€ et 6 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).

Note 10 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2022				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Provision pour litiges	-	75	-	-	75
Provision pour perte de change	4	37		4	37
Autres pour charges	310	-	-	140	171
Total provisions pour risques et charges	**314**	**112**	**-**	**144**	**283**

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.

La Cour d'appel de Paris a : :

- confirmé le jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021 (la Société a déjà exécuté l'intégralité du jugement en 2021) ;

- condamné Biophytis à payer à Negma 75.000 euros au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2022, la Société a doté une provision de 75K€ 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 2020	**117**	**715**	**-**	**400**	**1 232**
(+) Encaissement	-	-	400	-	400
(-) Remboursement	(59)	(220)	-	-	(279)
Au 31 décembre 2021	**59**	**495**	**400**	**400**	**1 354**
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	(59)	(165)	-	-	(224)
Au 31 décembre 2021	**-**	**330**	**400**	**400**	**1 130**

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. Le remboursement de l'avance commencera au 30 juin 2024.

Note 12 : Emprunts et dettes financières

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES CONVERTIBLES (montant en K€)	ORNANEBSA NEGMA	ORNANE ATLAS	TOTAL
Au 31 décembre 2020	**1 400**	**-**	**1 400**
(+) Encaissement	-	15 000	15 000
(+) Dépôt de garantie	-	-	-
(+) Commission d'engagement	(1 400)	-	(1 400)
(-) Conversion	-	(9 400)	(9 400)
(-) Remboursements	-	-	-
Au 31 décembre 2021	**-**	**5 600**	**5 600**
(+) Encaissement		10 000	10 000
(+) Dépôt de garantie			
(-) Autres mouvements			
(-) Conversion		(9 900)	(9 900)
(-) Remboursements			
Au 31 décembre 2022		**5 700**	**5 700**

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 2020	**2 247**	**1 124**	**1 125**	**-**	**-**	**-**	**4 496**
(+) Encaissement				2 250	3 250	677	6 177
(+) Dépôt de garantie							-
(+) Commission d'engagement							-
(-) Conversion							-
(-) Remboursement	(1 775)	(888)	(890)				(3 552)
Au 31 décembre 2021	**475**	**236**	**236**	**2 250**	**3 250**	**677**	**7 120**
(+) Encaissement							
(+) Dépôt de garantie							
(+) Commission d'engagement							
(-) Conversion							
(-) Autre mouvement							
(-) Remboursement	(472)	(236)	(236)		(745)	(156)	(1 845)
Au 31 décembre 2022	**-**	**-**	**-**	**2 250**	**2 505**	**521**	**5 276**

12.1 Emprunts obligataires émis au profit de KREOS

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 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 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 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 2022, les 224 obligations restantes ont été converties générant l'émission de 29 179 474 nouvelles actions ordinaires dans le cadre des tranches 7 et 8.

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 2022, la Société a procédé à l'émission de 360 ORNANE dans le cadre des tranches 1 et 2 pour un montant total de 8 millions d'euros dans le cadre du Contrat ATLAS 2021.

La Société a signé le 20 octobre 2022, une notification d'exercice de Tranche pour 160 nouvelles obligations convertibles d'un montant principal égal à 25 000 € en deux tranches :

- Une première tranche de 80 obligations convertibles de la tranche 3 d'un montant principal égal à 25 000 € et reçue le 10 novembre 2022 ; et

- Une deuxième tranche pour 80 obligations convertibles de la tranche 3 d'un montant principal égal à 25 000 € et reçue le 11 janvier 2023.

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 2022, 172 obligations ont été converties dans le cadre des tranches 1 et 2 générant l'émission de 64 009 572 nouvelles actions ordinaires.

Note 13 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2022			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	1 130	575	538	17
Total des avances conditionnées	**1 130**	**575**	**538**	**17**
Dettes financières				
Emprunts obligataires convertibles	5 700	5 700	-	-
Autres emprunts obligataires	5 277	1 508	3 769	-
Concours bancaires courants	-	-	-	-
Total des dettes financières	**10 977**	**7 208**	**3 769**	**-**
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	6 757	6 757	-	-
Personnel et comptes rattachés	855	855	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	628	628	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	-	-	-	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	94	94	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-	-	-
Autres dettes	232	232	-	-
Total des dettes d'exploitation	**8 567**	**8 567**	**-**	**-**
Total général	**20 674**	**16 350**	**4 307**	**17**

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€)	31/12/2022	31/12/2021
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	1 866	2 443
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	**1 866**	**2 443**
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	262	264
Personnel charges à payer	593	401
Charges sociales à payer	628	869
Etat - charges à payer	94	136
Total des dettes fiscales et sociales	**1 578**	**1 670**
Autres dettes	**150**	**206**
Total général	**3 593**	**4 319**

Note 15 : Transfert de charges

TRANSFERTS DE CHARGES (Montants en K€)	31/12/2022	31/12/2021
Remboursement sécurité sociale IJSS	25	12
Reprise sur provision pour risques et charges	140	
Avantages en nature accordés aux salariés	-	25
Total des transferts de charges	**165**	**37**

Note 16 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2022	31/12/20201
Produits d'intérêts	-	31
Intérêts reçus dans le cadre du litige Negma	1 000	20
Produits sur cession d'actions propres	-	37
Revenus des VMP	-	-
Reprise provision sur perte change	-	273
Reprise dépréciation des actions propres	-	-
Reprise des provisions financières dans le cadre du litige Negma	16	6 521
Reprise dépréciation des créances	-	95
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)	172	1 400
Total des produits financiers	**1 189**	**8 377**

CHARGES FINANCIERES (Montants en K€)	31/12/2022	31/12/2021
Charges sur cession d'actions propres	65	35
Provision pour perte de change	-	166
Dotation pour dépréciation des actions propres	7	-
Dotation pour dépréciation des comptes courants	191	289
Dotation aux amortissements de la prime de remboursement Atlas	340	282
Dotations aux provisions pour risque dans le cadre du litige Negma (Cf. note 10)	112	5 127
Autres charges financières	400	125
Charges d'intérêts	93	218
Charges financières KREOS	562	383
Pénalité financière Negma (Cf. note 10)	10	7 618
Total des charges financières	**1 780**	**14 244**

Total résultat financier	**(452)**	**(5 867)**

Note 17 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€)	31/12/2022	31/12/2021
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	11	809
Reprise provision pour risques	-	-
Total des produits exceptionnels	**11**	**809**

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2022	31/12/2021
Pénalités, amendes, dons	**3**	**1**
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	-	-
Total des charges exceptionnelles	**3**	**1**

Note 18 : Impôts sur les bénéfices

Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés pour l'exercice 2022 est un produit relatif au Crédit Impôt Recherche (CIR) pour 3 274 K€.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 150 896 K€ au 31 décembre 2022.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 25%.

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 2022 sont les suivantes :

REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	Fonction	31/12/20222						
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Avantage en nature	Honoraires conseils	Jetons de présence	Total
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	250	38	90	25		25	**428**
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	-	-	25	**25**
Mr Dimitri BATSIS	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	-	-	25	**25**
Mr Claude ALLARY	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	-	-	25	**25**
Mr Jean MARIANI	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	-	39	25	**64**
Total rémunérations des dirigeants		**250**	**38**	**90**	**25**	**39**	**125**	**567**

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, 270 000 euros et 90 000 euros a été considéré comme dû au Directeur Général sur respectivement 2019, 2020, 2021 et 2022.

Au 31 décembre 2022, le total des droits d'utilisation de brevets acquis auprès du Directeur Général de la Société s'élève à 1 440 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, 270 K€ en 2021 et 90 K€ en 2022.

19.3 Contrat de consultant conclu avec Successful Life

Le 1er octobre 2019, nous avons conclu une convention de services avec Successful Life SAS dans laquelle Jean Mariani, son représentant légal, détient une participation majoritaire. 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, tacitement renouvelable. Cette convention a été résiliée et une nouvelle convention a été signée pour une durée d'un an tacitement renouvelable à compter du 1er janvier 2021 suite à la décision du Conseil du 9 mars 2021. Le contrat court par tacite reconduction pour une année supplémentaire en 2023. Cette convention de services prévoit le conseil scientifique et stratégique en relation avec la 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 débours sur présentation de justificatifs.

De plus, 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. Ce contrat a été prorogée le 31 août jusqu'au 30 septembre 2022, et approuvée par décision du Conseil du 15 septembre 2021.

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.

Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2022	31/12/2021
	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)	3,77%	0,98%
Table de mortalité	INSEE: TH/TF 2016 - 2018	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	3%	2%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales	44%	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€)	31/12/2022	31/12/2021
Montant des engagements	183	205

20.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Contrat en cours au 31 décembre 2022
Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris
Surface : 504 m2
Durée : 15 décembre 2021 – 15 décembre 2023
Redevance annuelle : 159 278,23 K€ HT

20.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements donnés (en K€)

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2022
Atlas Tranche 3	La Tranche 3 de l'accord Atlas 2021 a été émise en deux temps : la notification de tirage émise le 20/10/22, prévoyait un paiement de 50% au 28/10/22 et le solde de 50% le 28/11/ 2022. La sous-tranche T3.1 a été liquidée par ATLAS le 09/11/22. La deuxième sous-tranche T3.2 n'a pas pu être réglée par ATLAS avant la clôture 2022, comme initialement prévu.	2 000	2 000
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	330

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 2022	Exercice 2021
Cadres	22,96	21,9
Total effectifs moyens	**22,96**	**21,9**

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)	159	(182)	94,6%	295	-	580	(19)	-	Dépréciation sur titres de participation : 295 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 580 K€ Taux de clôture : 5,6368 Taux moyen : 5,4399
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	0	(1 468)	100%	1	-	1 662	(132)	-	Dépréciation sur titres de participation : 1 K€ Dépréciation sur créances rattachées : 1 662 K€ Taux de clôture : 1,0666 Taux moyen : 1,0530

Note 23 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en K€	31/12/2022		31/12/2021	
	KPMG	GRANT THORNTON	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG
Mission de commissariat aux comptes	341	87	74	400
Services autres que la certification des comptes	1	14	32	32
Sous total	**342**	**101**	**106**	**432**
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	**-**	**-**	**-**	**-**
Total	**342**	**101**	**106**	**432**

5 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES

- **Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2022**

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

KPMG S.A.
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055 92066 Paris la Défense Cedex
France

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

BIOPHYTIS SA

14 avenue de l'Opéra – 75001 Paris

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2022

À l'assemblée générale de la société BIOPHYTIS S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société BIOPHYTIS S.A. relatifs à l'exercice clos le, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés 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, 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 2022 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 « 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 2021 relatives au traitement comptable des obligations convertibles.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les appréciations suivantes qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importantes pour l'audit des comptes consolidés 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 2.3 « 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 11 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 relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

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

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 17 avril 2023
KPMG SA

Cédric Adens
Associé

Neuilly-sur-Seine, le 17 avril 2023
Grant Thornton

Olivier Bochet
Associé

• Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels au 31 décembre 2022

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

KPMG S.A.
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055 92066 Paris la Défense Cedex
France

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

BIOPHYTIS SA

14 avenue de l'Opéra – 75001 Paris

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2022

À l'assemblée générale de la société Biophytis S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Biophytis S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, 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 du commissaire 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 2022 à la date d'émission de notre rapport.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Vérifications spécifiques

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

Informations données dans les 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 les documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

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 du commissaire 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.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 17 avril 2023	Neuilly-sur-Seine, le 17 avril 2023
KPMG SA	Grant Thornton
Cédric Adens	Olivier Bochet
Associé	Associé