



Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 2 809 394,90 €
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2023

INCLUANT LE RAPPORT DE GESTION

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2023

SOMMAIRE

1	<i>Déclaration de la personne responsable du rapport financier annuel 2023</i>	5
2	<i>Rapport de gestion</i>	6
2.1.	SITUATION ET EVOLUTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE	6
2.1.1.	<i>Activité de recherche et développement</i>	6
2.1.2.	<i>Financement</i>	8
2.1.3.	<i>Gouvernance</i>	9
2.1.4.	<i>Marchés boursiers</i>	10
2.1.5.	<i>Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice</i>	10
2.1.	FACTEURS DE RISQUES	11
2.1.1.	<i>Facteurs de risque</i>	11
2.1.2.	<i>Principaux litiges en cours</i>	11
2.1.	PRESENTATION DES COMPTES SOCIAUX	12
2.1.1.	<i>Résultat</i>	12
2.1.2.	<i>Proposition d'affectation du résultat et perte de la moitié du capital social</i>	13
2.1.3.	<i>Information sur les dividendes</i>	13
2.1.4.	<i>Charges non déductibles fiscalement</i>	13
2.1.5.	<i>Tableau des résultats des cinq derniers exercices</i>	13
2.1.6.	<i>Mention relative aux délais de paiement</i>	14
2.2.	PRESENTATION DES COMPTES CONSOLIDES.....	15
2.2.1.	<i>Périmètre du groupe</i>	15
2.2.2.	<i>Résultat consolidé</i>	15
2.2.1.	<i>bilan consolidé</i>	16
2.2.	SITUATION FINANCIERE AU REGARD DU VOLUME ET DE LA COMPLEXITE DES AFFAIRES.....	16
2.3.	ÉVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES D'AVENIR	17
2.4.	INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL	18
2.4.1.	<i>Répartition du capital et des droits de vote</i>	18
2.4.2.	<i>Participation des salariés au capital social</i>	18
2.4.3.	<i>Opérations effectuées par la Société sur ses propres actions</i>	18
2.4.4.	<i>Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital</i>	20
2.4.5.	<i>Aliénation d'actions (participations réciproques)</i>	20
2.4.6.	<i>Opérations sur titres réalisées par les dirigeants et les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code Monétaire et Financier</i>	20
2.5.	AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION	20
2.5.1.	<i>Prises de participations et prises de contrôle à la clôture de l'exercice</i>	20
2.5.2.	<i>Montant des prêts de moins de trois ans consentis par la Société</i>	20
2.5.3.	<i>Pratiques anticoncurrentielles</i>	20
2.5.4.	<i>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 apparaître l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice</i>	20
3.	<i>Rapport sur le gouvernement d'entreprise</i>	21
3.1.	COMPOSITION ET MISSIONS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	21
3.1.1.	<i>Composition du conseil d'administration</i>	21
3.1.2.	<i>Missions du conseil d'administration</i>	21
3.2.	MANDATS SOCIAUX.....	22
3.3.1.	<i>Evolution du conseil d'administration</i>	22
3.3.2.	<i>Mandats et fonctions exercés par chacun des administrateurs de la Société</i>	22
3.3.3.	<i>Conventions réglementées au titre de L. 225-38 du Code de commerce</i>	22
3.3.4.	<i>Conventions visées à l'article L. 225-37-4, 2° du Code de Commerce</i>	22
3.4.	BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE ET ACTIONS GRATUITES.....	23
3.4.1.	<i>Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social</i>	23

3.4.2. Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social	23
3.4.3. Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social	23
3.4.4. Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social	23
3.4.5. Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'actions	23
ANNEXE 1 – RISQUES ET INCERTITUDES AUXQUELS LA SOCIETE EST CONFRONTEE	24
ANNEXE 2 - TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES	73
ANNEXE 3 - DELEGATIONS DE POUVOIR OU DE COMPETENCE EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL	74
4. Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2023	78
ETAT DE SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE	79
COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE	80
ETAT DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES	81
ETAT DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES	82
NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES	83
Note 1 : Information générale relative à la Société	83
Note 2 : Evénements significatifs	83
Note 3 : Principes, règles et méthodes comptables	87
Note 4 : Immobilisations incorporelles	97
Note 5 : Immobilisations corporelles	98
Note 6 : Autres actifs financiers non courants	100
Note 7 : Autres actifs financiers courants	100
Note 8 : Autres créances et charges constatées d'avance	100
Note 9 : Trésorerie et équivalents de trésorerie	100
Note 10 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat	101
Note 11 : Capital et primes	102
Note 12 : Bons de souscriptions d'actions, bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise et attributions gratuites d'actions	103
Note 13 : Emprunts et dettes financières	107
Note 14 : Engagements envers le personnel	117
Note 15 : Provisions	117
Note 16 : Autres passifs courants	118
Note 17 : Charges opérationnelles par fonction	119
Note 18 : Produits et charges financiers nets	119
Note 19 : Impôt sur les bénéfices	120
Note 20 : Résultat par action	121
Note 21 : Parties liées	121
Note 22 : Engagements hors bilan	123
Note 23 : Gestion et évaluation des risques financiers	124
Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes	125
5. COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE BIOPHYTIS SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2023	126
BILAN – ACTIF	126
BILAN – PASSIF	127
COMPTE DE RESULTAT	128
ANNEXE DES COMPTES ANNUELS	129
Note 1 : Présentation de l'activité et des événements majeurs	129
Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables	133
Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières	137
Note 4 : Autres créances	138
Note 5 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie	139
Note 6 : Comptes de régularisation	139
Note 7 : Capitaux propres	139
Note 8 : Instruments de capitaux propres	141
Note 9 : Provisions pour risques et charges	142
Note 10 : Avances conditionnées	143
Note 11 : Emprunts et dettes financières	144
Note 12 : Echéances des dettes à la clôture	145

<i>Note 13 : Détail des charges à payer</i>	146
<i>Note 14 : Produits et charges d'exploitation</i>	147
<i>Note 15 : Produits et charges financiers</i>	147
<i>Note 17 : Impôts sur les bénéfices</i>	148
<i>Note 18 : Parties liées</i>	148
<i>Note 19 : Engagements hors bilan</i>	150
<i>Note 21 : Tableau des filiales et participations</i>	152
<i>Note 22 : Honoraires des commissaires aux comptes</i>	152
6 Vérification des informations financières	153
A. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2023	153
B. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2023	156

1 DECLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2023

Paris, le 8 avril 2024,

« 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

Ce rapport est établi en application des articles L. 225-100, L. 233-26 et L. 232-1 du Code de commerce et mis à la disposition des actionnaires. Il a notamment pour objet de présenter l'évolution de la situation financière de Biophytis et du groupe (dénommés ci-après la « Société »).

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 alinéa 6 du code de commerce, le rapport sur le gouvernement d'entreprise est inclus dans le présent rapport de gestion (voir chapitre 3).

2.1. Situation et évolution de l'activité de la Société au cours de l'exercice

2.1.1. Activité de recherche et développement

Au cours de l'exercice 2023, la Société a poursuivi le développement de ses principaux programmes au stade clinique et préclinique avec BIO101 (20-hydroxyecdysone), anciennement dénommé Sarconeos (BIO101).

2.1.1.1. Programme COVA dans les formes sévères de COVID-19

Biophytis a annoncé début février 2023 les résultats définitifs de son étude clinique de phase 2-3 COVA, tenant compte des données provenant de 54 patients recrutés dans la première partie de l'étude, parmi les 233 patients traités, qui étaient manquants dans l'analyse préliminaire publiée le 7 septembre 2022. L'analyse finale démontre que l'étude COVA a atteint son objectif principal, avec une réduction significative de 44% ($p = 0,043$) du risque d'insuffisance respiratoire ou de décès précoce chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 sévère. De plus, BIO101 (20-hydroxyecdysone) présente un très bon profil de sécurité, avec une proportion plus faible de patients présentant des effets indésirables par rapport au placebo (57% vs 64%), en particulier une fréquence plus faible d'effets indésirables graves, principalement respiratoires (25% vs 31%). Les résultats détaillés de l'étude ont été présentés lors de la conférence de pneumologie de l'European Respiratory Society en mars 2023 à Estoril, Portugal, ainsi que lors de la conférence de l'American Thoracic Society à Washington DC, aux États Unis, en mai 2023.

Fort de ces résultats, la Société a entamé les démarches réglementaires pour permettre le déploiement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) auprès des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère et présentant un risque d'insuffisance respiratoire et de décès le plus rapidement possible. A cette fin, la Société a poursuivi une stratégie sur plusieurs plans :

- Demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMM_c) en Europe et une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) aux États-Unis. La Société a sollicité une réunion de pré-dépôt en vue de demander l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe auprès de l'EMA et en raison de l'urgence sanitaire aux USA auprès de la FDA. La société a annoncé le 16 août 2023 avoir reçu les retours de la European Medicines Agency (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) avec la recommandation de solliciter les Avis Scientifiques des agences concernées sur le plan de développement clinique et réglementaire proposé jusqu'à l'AMM de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les formes sévères de COVID-19. Ces avis sont attendus au premier semestre 2024.
- Déposer des demandes de programmes d'accès précoce dans certains pays clés. En France cette demande a été faite au mois de mai. Le programme d'accès précoce en France sera mené en partenariat avec la société Intsel Chimos, laboratoire pharmaceutique exploitant basé à Saint-Cloud, France, et spécialisé dans l'importation, la mise à disposition et l'exploitation de médicaments innovants pour traiter les patients en impasse thérapeutique, atteints de maladies rares et/ou graves. Le 19 septembre, Biophytis a annoncé avoir reçu une réponse de la Haute Autorité de Santé (HAS) lui demandant de compléter le dossier en fournissant en particulier certains résultats d'études pharmaceutiques, en cours avec son partenaire industriel Sequens, ainsi que certaines données complémentaires et argumentations scientifiques relatives à l'étude clinique COVA de phase 2-3. Sur la base de ces divers éléments, il est prévu de redéposer la demande auprès de la HAS courant 2024 en fonction du retour de l'EMA sur la possibilité de demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Au Brésil, un programme d'accès anticipé avait déjà été approuvé en 2022 pour traiter les patients atteints de COVID-19 en phase critique dans les unités de soins intensifs (USI) mais il avait été suspendu dans l'attente des résultats de l'étude COVA. La réactivation de ce programme est en cours sur la base des résultats positifs obtenus.

Sur le plan préclinique, la Société a entamé fin 2023 un partenariat avec l'Université de Liège en vue de mener divers travaux de recherche, notamment dans le traitement de l'insuffisance respiratoire causée par le virus Influenza de la grippe. Dans le cadre de ce partenariat, le laboratoire de recherche en pathologie animale de l'Université, dirigé par le professeur Daniel Desmecht, conduira une série d'expériences ayant pour objectif d'établir le potentiel thérapeutique de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans un modèle expérimental murin d'infection par un virus Influenza A pouvant être à l'origine d'insuffisance respiratoire et de décès chez les personnes âgées. Etant donné son mode d'action original sur le système rénine-angiotensine, BIO101 (20-hydroxyecdysone) pourrait traiter les formes sévères des principales maladies respiratoires virales. Ces pathologies où les besoins médicaux sont largement non satisfaits représentent un potentiel significatif pour Biophytis.

2.1.1.2. Programme SARA dans la sarcopénie

En mai 2023, la Société a déposé le dossier de demande d'autorisation sur le portail Européen de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) pour lancer SARA-31, la première étude de phase 3 jamais lancée dans la sarcopénie. Une demande similaire a été déposée auprès de la FDA (Food and Drug Administration) début juillet pour démarrer cette étude aux Etats-Unis

Le lancement du programme de Phase 3 fait suite aux résultats encourageants obtenus avec l'étude de phase 2b SARA-INT et aux interactions avec les autorités de santé en 2022. L'objectif de l'étude SARA-31 de phase 3 dans la sarcopénie est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans le traitement de patients sarcopéniques à risque de handicap moteur. Environ 900 patients âgés de plus de 65 ans atteints de sarcopénie sévère ($3 \leq \text{SPPB} \leq 7$) ayant une faible vitesse de marche (vitesse de marche sur 4 mètres ≤ 0.8 m/s) et une faible force de préhension (HGS < 20 kg pour les femmes et < 35.5 kg pour les hommes) seront inclus. Ils seront traités pendant une durée minimale de 12 mois et maximale de 36 mois, en recevant soit le placebo, soit 350mg de BIO101 (20-hydroxyecdysone) deux fois par jour. Le critère principal sera l'évaluation du risque de handicap moteur majeur (MMD, Major Mobility Disability), mesurée par la capacité à marcher sur 400m en moins de 15 minutes au cours du temps. À ce critère principal s'ajouteront les critères secondaires suivants : vitesse de marche (vitesse de marche sur 4-m du test SPPB – Short Physical Performance Battery), force de préhension (HGS) et résultat sur la qualité de vie déclaré par le patient (Patient Reported Outcome SarQol, questionnaire spécifique développé pour la sarcopénie).

Le 8 août 2023, Biophytis a annoncé avoir reçu un avis positif des autorités belges pour mener son programme SARA-31. Un avis positif de la FDA pour mener l'étude aux Etats-Unis a également été reçu et annoncé par la Société le 11 septembre 2023. Le démarrage effectif de l'étude est planifié en 2024 et dépendra de la conclusion d'accords de partenariat et des moyens financiers de la Société.

2.1.1.3. Programme MYODA dans la Myopathie de Duchenne

Lors de la Conférence Clinique et Scientifique organisée du 19 au 22 mars 2023 à Dallas, Texas, par la Muscular Dystrophy Association (MDA), la Société a partagé sous forme de poster de nouvelles informations concernant son programme MYODA dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD), pour lequel un plan de développement clinique est en préparation, et le potentiel thérapeutique de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les maladies neuromusculaires rares telles que l'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy or SMA), pour laquelle des résultats préclinique prometteurs ont été obtenus, en particulier en combinaison avec la thérapie génique. Dans la Myopathie de Duchenne, la Société a revu son protocole de développement clinique après des interactions avec la FDA et prévoit de démarrer une étude clinique de phase 1/2 courant 2024.

2.1.1.4. Evolution du portefeuille de R&D

Au cours de l'exercice 2023, le portefeuille de R&D n'a pas connu de changement majeur. Il a été depuis enrichi par le programme OBA dédié au développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) comme traitement potentiel de l'obésité en association avec les agonistes du récepteur au GLP-1 (voir §2.1.5.2) et il se présente comme suit à la date du présent rapport :

Candidat médicament	Indication	Programme	Preclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Enregistrement	Marché
BIO101 (20-hydroxyecdysone)	Sarcopénie	SARA						
	Obésité	BA						
	Covid-19	COVA						
	DMD	MYODA						
BIO201	DMLA sèche	MACA						
	Stargardt							

XXX : orphan diseases

2.1.2. Financement

Au cours de l'exercice, la Société a mis en œuvre plusieurs augmentations de capital, sur Euronext et sur le Nasdaq, pour un montant brut total de près de 8 millions d'euros. Ces levées de fonds ont permis de minimiser le recours à la ligne de financement sous forme d'obligations convertibles mise en place avec Atlas en 2021, les tirages ayant représenté 2 millions d'euros sur l'exercice, auxquels s'est ajouté un nouveau tirage de 4 millions d'euros effectué début 2024.

2.1.2.1. Augmentation de capital sous forme de placement privé sur Euronext

Le 11 mai 2023, la Société a annoncé un nouveau financement sous forme de placement privé auprès d'investisseurs professionnel combiné à une offre au public auprès d'investisseurs particuliers, pour un montant brut de 2,3 millions d'euros. L'opération a été mise en œuvre et réalisée en vertu des 2ème et 4ème résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 17 avril 2023. Un total de 103 717 811 actions nouvelles ordinaires, représentant 32% du capital social de la Société avant l'opération ont été émises au prix de 0,0222 euros par action, faisant apparaître une décote de 25% par rapport au prix moyen pondéré par les volumes de l'action Biophytis des 5 séances de Bourse précédant l'opération et représentant un montant nominal de 1 037 milliers d'euros et une prime d'émission totale de 1 265 milliers d'euros. L'admission des actions nouvelles sur Euronext Growth Paris sous le code ISIN FR0012816825 ALBPS est intervenue le 15 mai 2023 à l'ouverture du marché et ces actions sont assimilées aux actions existantes et portent jouissance immédiate

2.1.2.2. Augmentation de capital sous forme de placement privé (« *registered direct offering* ») sur le Nasdaq Capital Market

Le 19 juillet 2023, la Société a annoncé un placement direct enregistré pour un montant brut de 3,8 millions de dollars. Cette transaction, clôturée le 21 juillet, a consisté en l'achat et la vente de 1 333 334 unités, chacune consistant en une (1) American Depositary Share ("ADS") ou un (1) bon de souscription préfinancé donnant droit à un (1) ADS (les « bons préfinancés »), et un (1) bon de souscription (le "bon de souscription ordinaire") donnant droit à une (1) ADS, à un prix d'achat de 2,85 \$ par unité comportant une ADS et 2,84 \$ par unité comportant un bon préfinancé. Chaque ADS représente le droit de recevoir cent actions ordinaires nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,01 € par action.

Les ADS et les bons préfinancés ont été offerts et vendus dans le cadre d'une offre directe enregistrée conformément à une déclaration d'enregistrement "shelf" sur le formulaire F-3 (dossier n° 333-271385) déposée auprès de la Securities and Exchange Commission des États-Unis (la "SEC") le 21 avril 2023 et déclarée effective par la SEC le 1^{er} mai 2023. Les bons de souscription ordinaires ont été émis dans le cadre d'un placement privé simultané.

Le prix d'émission des actions ordinaires sous-jacentes aux ADS a représenté une prime de 2% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes (VWAP) des actions ordinaires de la Société sur le marché

Euronext Growth Paris pendant les 15 séances de bourse précédant la détermination du prix d'émission en date du 18 juillet 2023 et une décote de 21% par rapport au VWAP en incluant 23% de la valeur théorique d'un bon de souscription, dont la valeur par bon de souscription était de 0,013 €.

L'émission des 50 500 000 actions nouvelles ordinaires sous-jacentes aux ADS a entraîné une augmentation de capital immédiate de 1 278 milliers d'euros, correspondant à un montant nominal de 505 milliers d'euros et à une prime d'émission de 773 milliers d'euros.

Chaque bon préfinancé, donnant droit à une (1) ADS, a été souscrit au prix de 2,84 \$ et leur prix d'exercice s'élevait à 0,01 euro par ADS, soit un montant total reçu par la Société de 2 090 milliers d'euros. L'ensemble des bons préfinancés, représentant 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, a été exercé au cours de l'exercice. Les bons de souscription ordinaires, représentant 133 333 400 actions ordinaires nouvelles potentielles supplémentaires, ont un prix d'exercice de 2,67 euros par ADS. Ils sont exerçables dès leur émission et expireront trois ans après leur émission. Au 31 décembre 2023, aucun bon de souscription ordinaire n'a encore été exercé.

2.1.2.3. Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription sur Euronext

Le 20 novembre 2023, la Société a annoncé le succès de de son augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (DPS) par émission de 210 733 954 Actions à Bons de Souscription d'Actions Remboursables (ABSAR), dont le montant, prime d'émission incluse, s'élève à environ 1,96 M€. Le prix d'émission des ABSAR était de 0,0093 euros.

Les BSAR attachés à chaque action nouvelle ont été admis sur une ligne de cotation distincte sous le code ISIN : FR001400LN79. Ils pourront être exercés à tout moment jusqu'au 31 décembre 2026, un (1) BSAR donnant le droit de souscrire une (1) action ordinaire nouvelle moyennant le versement d'un prix d'exercice de 0,012 euro. Au 31 décembre 2023, 2 477 006 BSAR ont été exercés, entraînant une augmentation de capital de 30 milliers d'euros.

2.1.2.4. Emissions d'obligations convertibles

Les opérations de financement présentées ci-dessus ont permis à Biophytis de limiter le recours au financement obligataire dans le cadre du contrat d'émission d'obligations convertibles avec Atlas. Ce contrat 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) en huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune.

Sur le premier semestre 2023, la Société a émis 80 ORNANE (deuxième moitié de la troisième tranche) pour un montant net total de 1,9 millions d'euros.

Fin 2023, la Société a également confirmé l'émission de la quatrième tranche de 160 ORNANE, dont la première moitié a été effectivement encaissée début janvier 2024 et la deuxième moitié a été reçue en février 2024. Le montant net reçu s'établit à 3,8 millions d'euros. A l'issue de l'émission de cette quatrième tranche, la Société dispose encore de la possibilité d'émettre quatre tranches supplémentaires d'un montant unitaire de 4 millions d'euros dans le cadre du contrat signé avec Atlas.

2.1.2.5. Préfinancement du crédit d'impôt recherche (CIR)

Courant décembre 2023, la société a préfinancé une partie de son CIR au titre de l'année 2023 pour un montant de 1.098 milliers d'euros. Cette avance sera remboursée au moment où l'Etat remboursera la créance de CIR 2023 d'un montant total de 1 618 milliers d'euros. Les intérêts et frais liés au préfinancement ont représenté un montant total de 127 milliers d'euros. Il est rappelé que le CIR 2022, également préfinancé a été intégralement remboursé sur l'exercice 2023.

2.1.3. Gouvernance

Lors de l'Assemblée Générale des actionnaires du 16 juin 2023, le mandat d'administrateur de Monsieur Jean Mariani a été renouvelé pour une durée de trois ans. En tenant compte de la démission de Monsieur Dmitri Batsis intervenue le 27 avril 2023, le conseil d'administration comporte quatre membres à la date du présent Rapport, dont deux sont indépendants :

- Monsieur Stanislas Veillet, président directeur général,
- Madame Nadine Coulm
- Monsieur Claude Allary
- Monsieur Jean Mariani

2.1.4. Marchés boursiers

Le 24 avril 2023, nous avons reçu une lettre de non-conformité du Nasdaq indiquant que nous n'avons pas réussi à maintenir un minimum de 2 500 000 \$ de capitaux propres conformément à la règle de cotation 5550(b), comme en témoigne le formulaire 20-F pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Le 1er août 2023, le Nasdaq nous a accordé jusqu'au 23 octobre 2023 pour rétablir la conformité. Cependant, le 26 octobre 2023, nous avons reçu une correspondance écrite du Nasdaq indiquant que nous ne respectons toujours pas l'exigence minimale de capitaux propres de 2 500 000 \$. La société a depuis fait appel de la décision et une audience avec le comité d'audience du Nasdaq a eu lieu le 1er février 2024 pour faire appel de la décision. Sur la base du plan de remédiation que nous avons présenté, le Panel a convenu de prolonger la période de grâce jusqu'au 23 avril 2024, permettant ainsi à la Société de continuer à négocier sur le Nasdaq et de prendre les mesures appropriées pour augmenter le niveau de ses capitaux propres et retrouver la conformité.

2.1.5. Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

2.1.5.1. Conversions d'ORNANE – Contrat ATLAS

Depuis le 31 décembre 2023, la société a procédé, à la demande d'ATLAS, à la conversion de 50 obligations convertibles (ORNANE) dans le cadre de la tranche 3 du contrat ATLAS 2021 pour un montant total de 1,250 milliers d'euros, comme détaillé ci-dessous. Les opérations ont donné lieu à la création de 363,588,122 actions nouvelles de la société. A l'issue de ces conversions et compte tenu du tirage de la Tranche 4 du Contrat Atlas 2021, le montant nominal de la dette obligataire résiduelle vis-à-vis d'Atlas s'élève à 4 200 milliers d'euros.

Conversions ATLAS post 31/12/2023	Conversions ORNANES - Contrat ATLAS			
	Date	Bonds	Actions créés	Montant (€)
ORNANES ATLAS tr 3	02/01/24	4	19 230 769	100 000
ORNANES ATLAS tr 3	08/01/24	4	19 607 843	100 000
ORNANES ATLAS tr 3	15/01/24	4	20 000 000	100 000
ORNANES ATLAS tr 3	06/02/24	4	21 739 130	100 000
ORNANES ATLAS tr 3	29/02/24	4	24 390 243	100 000
ORNANES ATLAS tr 3	22/03/24	24	206 896 000	600 000
ORNANES ATLAS tr 3	25/03/24	6	51 724 137	150 000
Au 26 mars 2024		50	363 588 122	1 250 000

2.1.5.2. Regroupement d'actions

Le 15 mars 2024, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un regroupement d'action, qui se traduira par l'attribution de 1 action nouvelle ordinaire à émettre d'une valeur nominale de 0,80 euro (les « Actions Nouvelles ») contre 400 actions anciennes ordinaires d'une valeur nominale de 0,002 euro chacune (les « Actions Anciennes ») et par la division par 400 du nombre d'actions composant le capital social de la Société. La période de regroupement de 30 jours se déroulera du 2 avril 2024 au 3 mai 2024 (inclus). A l'issue de cette période soit le 3 mai 2024, les actions anciennes (ISIN FR0012816825) seront radiées de la cote sur le marché Euronext Growth et la cotation des actions nouvelles (ISIN FR001400OLP5) débutera. Le montant du capital sera inchangé à l'issue de l'opération et cette opération sera sans impact sur la valeur globale des titres Biophytis détenus en portefeuille par les actionnaires, exception faite des rompus.

2.1.5.3. Nouveau programme OBA dans l'obésité

La Société a annoncé le 9 avril 2024 le lancement d'un nouveau programme de développement clinique nommé OBA, avec BIO101 (20-hydroxyecdysone) comme traitement potentiel de l'obésité en association avec les agonistes du récepteur au GLP-1. Le traitement de l'obésité peut entraîner une perte de masse et de fonction musculaires, notamment à la suite d'un régime associé aux agonistes du récepteur au GLP-1 récemment introduits. BIO101 (20-hydroxyecdysone) est le premier activateur du récepteur MAS, administré quotidiennement par voie orale, qui a démontré des effets métaboliques sur les muscles et la masse grasse dans des études précliniques sur l'obésité. Ces effets bénéfiques de BIO101 (20-hydroxyecdysone) se traduisent par une amélioration de la mobilité et de la force musculaire chez les patients obèses sarcopéniques, comme l'a montré l'étude de phase 2 SARA-INT. De plus, la molécule 20-hydroxyecdysone a déjà été testée chez des patients obèses lors d'un régime hypocalorique dans l'étude Quinolia, montrant des effets prometteurs sur la force musculaire et la perte de masse grasse. La Société prévoit de démarrer l'étude clinique de phase 2 OBA mi-2024, après obtention des autorisations réglementaires, et les premiers patients devraient être traités au cours du second semestre 2024. BIO101 (20-hydroxyecdysone) sera évalué chez des patients obèses traités par GLP-1 RA et suivant un régime hypocalorique. Les premiers résultats d'efficacité devraient être disponibles dès 2025.

2.1. Facteurs de risques

2.1.1. Facteurs de risque

Les risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée sont présentés en annexe 1 au présent Rapport de gestion.

2.1.2. Principaux litiges en cours

Litige avec Negma Group

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).

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, dégageant un produit brut pour la Société de 3 millions d'euros, assorties de bons de souscription d'actions donnant droit à 585 936 actions (BSA_{T1});
- 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€, assorties de BSA donnant droit à 694 444 actions (BSA_{T2}).

Le 6 avril 2020, en raison du comportement anormal de Negma Group et des effets très négatifs du contrat sur le cours de bourse, la Société a procédé à la résiliation unilatérale du contrat avec Negma Group.

A la suite de cette résiliation, Negma Group a entrepris diverses démarches contentieuses, en référé et sur le fond.

Sur le volet du référé, statuant sur une ordonnance du 7 mai 2020, la Cour d'appel de Paris, par un arrêt du 18 novembre 2020, a infirmé ladite ordonnance, qui avait partiellement fait droit aux demandes de Negma Group, et condamné cette dernière à restituer à Biophytis les 378k€ et les 2 050 000 actions que Biophytis avait été contrainte de lui livrer. Elle a en outre condamné Negma Group à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ (comptabilisé en résultat financier sur l'exercice 2020).

Le 16 juin 2020, Negma Group a assigné à bref délai Biophytis devant le Tribunal de commerce de Paris aux fins d'obtenir sur le fond ce que l'ordonnance du 7 mai 2020 lui a refusé.

Suivant un jugement du 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a condamné Biophytis à payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles et à livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions.

Biophytis a interjeté appel devant la Cour d'appel de Paris à l'encontre du jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021.

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 à celles-ci et a notamment condamné Biophytis à une astreinte de 1 500 k€ pour inexécution du jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021, qui a finalement été réduite à 500 k€ par un arrêt de la Cour d'appel de Paris du 8 septembre 2022.

Biophytis a exécuté l'ensemble des obligations mises à sa charge au titre des jugements susvisés et a, en particulier, livré à Negma Group 2.050.000 actions conservées en auto-détention en juillet 2021 et 4.950.000 actions nouvelles en août 2021.

Suivant un arrêt du 17 janvier 2023, la Cour d'appel de Paris a confirmé le jugement du Tribunal de commerce de Paris du 16 mars 2021.

La Cour d'appel de Paris a adopté une motivation similaire à celle du Tribunal de commerce de Paris, en se contentant d'une analyse littérale du Contrat au stade de sa conclusion et a refusé de prendre en compte l'exécution dudit Contrat par Negma Group alors que cette dernière a elle-même reconnu avoir systématiquement revendu les titres issus des conversions.

Sur le volet pénal, un Juge d'instruction a été désigné le 6 mars 2023.

Biophytis a formé un pourvoi en cassation contre l'arrêt du 17 janvier 2023 le 10 mai 2023.

En parallèle, le 29 mars 2023, Negma Group a assigné Biophytis devant le Tribunal de commerce de Paris. En se fondant sur l'arrêt de la Cour d'appel de Paris du 17 janvier 2023, Negma Group demande la condamnation de Biophytis à l'indemniser des supposés préjudices matériel et d'image consécutifs à la résiliation du contrat d'ORNANEBSA.

Par des conclusions d'incident aux fins de sursis à statuer du 6 septembre 2023, Biophytis a demandé que soit prononcé le sursis à statuer notamment dans l'attente de l'issue du pourvoi en cassation à l'encontre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris du 17 janvier 2023.

Par un jugement du 9 février 2024, le Tribunal de commerce de Paris a fait droit aux demandes de Biophytis et a prononcé le sursis à statuer.

Le 6 mars 2024, Negma Group a assigné Biophytis devant le Premier Président de la Cour d'appel de Paris aux fins d'être autorisé à interjeter appel à l'encontre de la décision de sursis à statuer rendue le 9 février 2024 par le Tribunal de commerce de Paris.

2.1. Présentation des comptes sociaux

2.1.1. Résultat

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Produits d'exploitation	190	204
Charges d'exploitation	(21 740)	(14 878)
Résultat d'exploitation	(21 550)	(14 674)
Résultat financier	(591)	(781)
Résultat exceptionnel	9	(361)
Impôt sur les sociétés	3 274	1 561
Résultat net	(18 859)	(14 255)

2.1.2. 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 2023 d'un montant de -14 255 490,96 euros de la façon suivante :

- à hauteur de -5 902 795,81 euros au compte de réserves indisponibles qui sera ainsi porté de 5 902 795,81 euros à zéro euros.
- à hauteur de -8 352 695,15 au compte de report à nouveau qui sera ainsi porté de zéro euros à un montant débiteur de 8 352 695,15 euros.

Les comptes annuels au 31 décembres 2023 de la Société font ressortir que les capitaux propres de la Société sont toujours inférieurs à la moitié du capital social.

2.1.3. Information sur les dividendes

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

2.1.4. Charges non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions des articles 223 quater du Code général des impôts, nous vous précisons que durant l'exercice écoulé, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

Par ailleurs, aucun des frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinquies du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial n'a été exposé.

2.1.5. Tableau des résultats des cinq derniers exercices

Conformément aux dispositions de l'article R.225-102 al. 2 du Code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est présenté dans l'annexe 2 du présent rapport de gestion.

2.1.6. Mention relative aux délais de paiement

Conformément aux dispositions de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, nous vous indiquons dans le tableau ci-après les délais de paiement des fournisseurs et de leurs clients de la Société pour les deux derniers exercices clos.

Factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu

	Art D.441-6 I 1° : Factures reçues non réglées à la clôture (terme échu)					
	0 jour	1 à 30 jrs	31 à 60 jrs	61 à 90 jrs	91 jrs et plus	Total
A - Tranche de retard de paiement						
Nb de factures concernées						
Montant total des factures TTC	637	23	9	18	45	731
% du montant total des achats TTC	5,9%	0,2%	0,1%	0,2%	0,4%	28,7%
B - Factures exclues du (A) relatives à des dettes litigieuses ou non comptabilisées						
Nb de factures exclues	-					-
Montant total des factures exclues	-					-
C - Délais de paiement de référence utilisés (art. L 441-6 ou L443-1 du code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards	Délai contractuel	30 jrs FDM				
	Délai légaux					

Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (tableau prévu à l'article D. 441-I-2° du Code de commerce)

Du fait de l'absence de chiffre d'affaires et par conséquent de créances clients à la clôture de l'exercice 2023, la Société n'est pas tenue d'établir les tableaux de délais de paiement portant sur les factures émises (art D. 441-I-2° du Code de commerce).

En application des dispositions relatives à l'information sur les délais de paiement nous vous indiquons qu'aucune créance clients n'est enregistrée au bilan de la Société.

2.2. Présentation des comptes consolidés

2.2.1. Périmètre du groupe

Le groupe est constitué de Biophytis et de ses deux filiales :

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

2.2.2. Résultat consolidé

- Formation du résultat opérationnel

Le résultat opérationnel s'établit à (14 333) milliers d'euros au 31 décembre 2023 contre (23 272) milliers d'euros au 31 décembre 2022, et correspond aux frais de recherche et développement ainsi qu'aux frais généraux et administratifs engagés sur l'exercice et détaillés ci-dessous, le Groupe n'ayant enregistré aucun chiffre d'affaires.

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Charges de personnel	(6 179)	(3 993)
Autres achats et charges externes	(12 991)	(6 378)
Crédit d'impôt recherche et subventions	3 420	1 561
Autres	(285)	(35)
Frais de recherche et développement	(16 034)	(10 406)
Charges de personnel	(4 110)	(1 570)
Autres achats et charges externes	(2 928)	(3 427)
Divers	(199)	(491)
Frais généraux et administratifs	(7 237)	(5 488)
Résultat opérationnel	(23 272)	(14 333)

La forte diminution des charges de personnel provient pour l'essentiel de la valorisation des instruments donnant accès au capital, d'un montant de 812 milliers d'euros sur l'exercice 2023, contre 5 667 milliers d'euros sur l'exercice 2022.

La diminution des achats et charges externes de l'activité de recherche et développement est essentiellement liée à la finalisation des essais cliniques des programmes COVA et SARA au deuxième semestre 2022. Des frais résiduels liés au développement clinique ont été comptabilisés en 2023, toutefois l'essentiel des dépenses de R&D sur l'exercice a concerné divers travaux précliniques sur les différents programmes de la Société et des opérations relatives à la production de BIO101 (20-hydroxyecdysone).

- Formation du résultat net

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Résultat opérationnel	(23 272)	(14 333)
Résultat financier	(944)	(2 694)
Charge d'impôts	-	-
Résultat net (perte)	(24 216)	(17 026)

Le résultat financier s'élève à (2 694) milliers d'euros au 31 décembre 2023 contre (944) milliers d'euros au 31 décembre 2022. Cette diminution de 1 750 milliers d'euros est essentiellement liée à la variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles, qui représente une charge de 1 330 milliers d'euros en 2023 contre un produit de 637 milliers d'euros en 2022.

- Contribution des entités du groupe au résultat consolidé

Les filiales américaine et brésilienne ont une activité limitée et l'essentiel des opérations du groupe est concentré au niveau de la société mère Biophytis.

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Biophytis	(24 066)	(16 889)
Instituto Biophytis do Brazil	(18)	(39)
Biophytis Inc.	(132)	(98)
Résultat net (perte)	(24 216)	(17 026)

2.1.1. bilan consolidé

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Actifs non courants	3 411	3 110
Actifs courants	7 524	3 284
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11 053	5 567
Total actif	21 987	11 960
Capitaux propres	(1 911)	(3 889)
Passifs non courants	4 551	3 484
Passifs courants	19 348	12 365
Total passif	21 987	11 960

2.2. Situation financière au regard du volume et de la complexité des affaires

Au cours de l'exercice 2023, la situation financière de la Société a évolué comme suit :

- les capitaux propres consolidés de la Société s'élèvent à (3 889) milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 contre (1 911) milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 ;
- la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élèvent à 5 567 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 contre 11 053 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 ;
- les dettes financières s'élèvent à 8 270 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 contre 14 580 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

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.

Les états financiers ont été approuvés sur une base de continuité d'exploitation par le conseil d'administration. À la date d'arrêté de ces états financiers, la trésorerie disponible et la ligne de financement ORNANE permettent de soutenir le plan opérationnel de la Société jusqu'au début de l'année 2025 mais ces ressources ne devraient pas être suffisantes pour financer l'activité au cours des 12 prochains mois. Il existe donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité et, par conséquent, la Société pourrait être incapable de réaliser ses actifs et de s'acquitter de ses passifs dans le cours normal de ses activités.

2.3. Évolution prévisible et perspectives d'avenir

La Société va poursuivre en 2024 sa stratégie de création de valeur fondée sur le développement de ses innovations thérapeutiques, en particulier son candidat médicament BIO101 (20-hydroxyecdysone), et prévoit les principaux événements suivants :

- **Programme SARA - développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans la sarcopénie**

Sur la base des autorisations reçues des agences belge et américaine pour mener un essai de phase 3 dans l'indication, la Société va poursuivre activement la recherche de partenaires pour être en mesure de démarrer en 2024 cet essai international important en collaboration dans le cadre d'un accord de licence avec des laboratoires pharmaceutiques globaux ou régionaux.

- **Programme OBA – développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone)**

La société prévoit de démarrer un programme de développement avec BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour réduire la perte de force musculaire due aux agonistes du GLP-1 en association avec un régime, chez les patients adultes obèses ou en surpoids traités par sémaglutide ou liraglutide afin de perdre du poids. Nous prévoyons d'obtenir les approbations des autorités réglementaires et des comités d'éthique/Institutional Review Boards en Europe et aux États-Unis pour démarrer une étude de preuve de concept au second semestre 2024.

- **Programme COVA - développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les formes sévères de COVID-19**

La société va demander les Avis Scientifiques à l'EMA et à FDA (Type B meeting) au cours du premier semestre 2024 sur le plan de développement clinique et réglementaire de BIO101 (20-hydroxyecdysone) jusqu'à la demande d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de forme sévère de COVID-19. Ces échanges permettront à Biophytis de faire le bilan des données disponibles (précliniques, cliniques et relatives au produit et à son industrialisation) et de préciser les informations complémentaires à produire dans le cadre de demandes d'autorisation de mise sur le marché, notamment le protocole d'une étude clinique de phase 3 confirmatoire. Biophytis présentera également aux agences la possibilité d'étendre le périmètre de son indication à d'autres pathologies virales respiratoires que la COVID-19, notamment la grippe, en s'appuyant sur son mécanisme d'action non spécifique. Cette extension permettrait d'augmenter fortement le nombre de patients éligibles au traitement et d'optimiser le potentiel commercial de BIO101 (20-hydroxyecdysone).

Par ailleurs, la Société prévoit de redéposer courant 2024 auprès de la HAS la demande d'Autorisation d'Accès Précoce en France, avec le partenaire exploitant pharmaceutique Intsel Chimos, sous réserve de l'avancement du plan de développement. Au Brésil, la demande de réactivation de l'autorisation du programme d'accès précoce est en cours et le démarrage effectif de ce programme devrait intervenir au premier semestre 2024.

- **Programme MYODA - développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**

La Société prévoit de finaliser la préparation d'une étude de phase 1-2 avec pour objectif d'inclure le premier patient fin 2024.

- **Programme MACA - développement de BIO201 dans la Dégénérescence Maculaire liée à l'Âge (DMLA)**

La Société va poursuivre ses travaux de développement pré-clinique de BIO201, anciennement dénommé Macuneos (BIO201) et de son back-up BIO203, et préparer le développement clinique de son candidat médicament dans la DMLA forme sèche.

2.4. Informations concernant le capital

2.4.1. Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2023, le capital social de la Société s'élevait à 2 080 965 euros, divisé en 1 040 482 402 actions ordinaires de 0,002 euro 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 2023. Il indique également la part détenue par les dirigeants mandataires sociaux.

Actionnaires ⁽⁵⁾	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions et instruments donnant accès au capital ⁽¹⁾	% du capital et des droits de vote (base diluée)
Stanislas Veillet Président Directeur Général	18 880 155	1,81%	36 265 501	2,14%
Administrateurs, Management et employés Biophytis	4 845 776	0,47%	11 621 579	0,69%
Actions auto- détenues	1 674 279	0,16%	1 674 279	0,10%
Flottant	1 018 059 202	97,38%	1 362 552 430	80,17%
Atlas Capital ⁽¹⁾	1 867 516	0,18%	284 313 725	16,90%
TOTAL	1 040 482 402	100%	247 410 570	100%

(1) Les obligations convertibles détenues par Atlas au 31 décembre 2023, d'un montant total de 1 450 milliers d'euros, ont été converties au cours du 31 décembre 2023, soit 0,0051 euro par action, pour la présentation du capital dilué.

2.4.2. Participation des salariés au capital social

Conformément à l'article L. 225-102 du Code de commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2023, les salariés et dirigeants sociaux de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective.

Conformément à l'article L. 225-197-1 du Code de commerce, nous vous informons également qu'au 31 décembre 2023, à la connaissance de la Société, 3 782 444 actions représentant un pourcentage négligeable du capital social étaient détenues directement par les salariés.

2.4.3. Opérations effectuées par la Société sur ses propres actions

• Objectifs du programme de rachat d'actions et utilisation des titres rachetés

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social. Cette autorisation lui a été conférée pour une durée de dix-huit mois par l'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 21 juin 2022 aux termes de sa dix-huitième résolution, puis renouvelée pour une durée de dix-huit mois par l'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 17 avril 2023 aux termes de sa onzième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023, le conseil d'administration a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'Assemblée du 21 juin 2022 puis, à compter du 18 avril 2023, le programme autorisé par l'Assemblée du 17 avril 2023, identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

- 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,
- 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,
- de conserver des actions pour remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, dans le cadre d'éventuelles opérations de croissance externe dans le respect de la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers notamment dans le cadre d'opérations de fusions, scissions ou apports,
- honorer les obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attributions d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou des sociétés ou entreprises qui lui sont liées, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et la mise en œuvre de tout plan d'épargne entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L. 3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce,
- de leur annulation et de la réduction de capital en conséquence (notamment en vue d'optimiser la gestion de la trésorerie, la rentabilité des fonds propres ou le résultat par action), sous réserve de l'adoption de la 11^{ème} résolution ci-après,
- de mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

• **Mise en œuvre du programme de rachat d'actions**

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2023, le programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société, par un prestataire de services d'investissement.

Dans le respect de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n°2273/2003 du 22 décembre 2003, la Société a conclu le 10 juillet 2020 avec la Société Invest Securities un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers. Ce contrat se renouvelle chaque année tacitement pour une durée de douze mois. Pour la mise en œuvre de ce contrat, ont été affectés au compte de liquidité 62 229 titres et 38 820,95 euros en espèces. Les frais de négociation de ce contrat s'élèvent à 10 000 euros par an.

A la date du 31 décembre 2023, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 1 674 279 titres, d'une valeur nominale de 3 349 euros représentaient 0,16% du capital et étaient valorisées 11 692 euros au cours d'achat des actions
- 25 729,04 euros en espèces

Au cours de l'exercice 2023, il a été négocié un total de :

	Nombre de titres	Montant (euros)	Nombre de transactions
Achats 1 ^{er} semestre	3 385 127	133 024,49	424
Ventes 1 ^{er} semestre	2 968 127	124 761,26	349
Achats 2 ^e semestre	7 857 380	90 528,23	420
Ventes 2 ^e semestre	6 915 127	86 470,79	130

Conformément aux exigences de l'article 2 de la décision AMF n°2018-01, les bilans semestriels et annuels du contrat de liquidité sont disponibles sur le site internet de la Société.

Au 31 décembre 2023, la Société ne détenait pas d'actions en auto-détention.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une moins-value nette de 12 milliers d'euros au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2023.

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

Néant.

2.4.5. Aliénation d'actions (participations réciproques)

Néant.

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

Néant.

2.5. Autres informations du rapport de gestion

2.5.1. Prises de participations et prises de contrôle à la clôture de l'exercice

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une Société ayant son siège social en France.

2.5.2. Montant des prêts de moins de trois ans consentis par la Société

Art. L. 511-6, 3 bis al. 2 et R. 511-2-1-1 et R. 511-2-1-2 du code monétaire et financier.

Néant.

2.5.3. Pratiques anticoncurrentielles

Néant.

2.5.4. 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 apparaître 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 3 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 à l'effet d'attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions et des actions gratuites qui lui ont été consenties.

3. RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

3.1. Composition et missions du conseil d'administration

3.1.1. Composition du conseil d'administration

Selon les dispositions législatives, réglementaires et statutaires applicables, le conseil d'administration doit être composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans.

Le conseil d'administration décide librement des modalités d'exercice de la direction générale de la Société. Celle-ci peut être assumée sous sa responsabilité par le président du conseil d'administration lui-même, ou par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

La Société a fait le choix du cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

A la date du présent rapport, le conseil d'administration est composé de quatre membres, dont deux sont indépendants :

Prénom, Nom, titre	Administrateur indépendant	Année de 1ère nomination	Echéance du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations
M. Stanislas VEILLET, président directeur général	Non	22/05/2015	2024		
M. Claude ALLARY, administrateur	Oui	7/07/2021	2024	Membre	
Mme Nadine COULM, administrateur	Oui	22/05/2015	2024	Président	Membre
M. Jean MARIANI, administrateur	Non	29/10/2019	2026		Président

3.1.2. Missions du conseil d'administration

Le conseil d'administration est chargé de déterminer les orientations de l'activité de la Société dans les domaines stratégiques, économiques et financiers. Il veille à leur bonne mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par les assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le conseil se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent, notamment toutes les décisions stratégiques de la Société, à l'initiative de son directeur général.

Le règlement intérieur, tenu à la disposition des actionnaires au siège social et également disponible sur le site Internet de la Société www.biophytis.com, détermine la mission du conseil, et des comités et organise leurs travaux. Il précise le mode de fonctionnement du conseil et les modalités de mise en œuvre des prescriptions légales et des dispositions statutaires concernant son rôle dans la gestion de la Société. Il indique également les droits et les devoirs des membres du conseil d'administration, principalement au regard de la prévention des conflits d'intérêt, du cumul de mandats, de la stricte confidentialité de ses délibérations et de la diligence nécessaire à la participation aux travaux du conseil. Il traite enfin des règles relatives aux opérations réalisées sur les titres de Biophytis, telles qu'elles sont recommandées par l'Autorité des Marchés Financiers.

Pour permettre au conseil d'administration d'exercer pleinement sa mission, il ressort du règlement intérieur :

- qu'il appartient au président directeur général, de même qu'au président de chacun des comités, de transmettre les informations utiles aux autres membres du conseil ;
- que les réunions du conseil et des comités sont précédées de l'envoi dans un délai raisonnable d'une information sur les points de l'ordre du jour qui nécessitent une réflexion et une analyse particulières, le cas échéant accompagnée de documents ;
- que le conseil est régulièrement informé de tout événement significatif sur la marche des affaires de la Société ;
- qu'afin de donner plus de souplesse à la consultation du conseil et de faciliter dans certains cas la prise de décision des administrateurs et conformément à la loi, l'usage de la visioconférence et de la téléconférence est autorisé.

3.2. Mandats sociaux

3.2.1. Evolution du conseil d'administration

Monsieur Dmitri Batsis, administrateur, a démissionné le 27 avril 2023.

Lors de l'Assemblée Générale des actionnaires du 16 juin 2023, le mandat d'administrateur de Monsieur Jean Mariani a été renouvelé pour une durée de trois ans.

3.2.2. Mandats et fonctions exercés par chacun des administrateurs de la Société

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
Claude ALLARY	Administrateur	Arch Biopartners Inc.
Nadine COULM	Administrateur	Verdemobil
Jean MARIANI	Administrateur Administrateur Président Administrateur	Silver Innov Gérontopôle d'Ile de France GEROND'IF Successful Life Society for Research on Cerebellum and Ataxia (SRCA)

3.2.3. Conventions réglementées au titre de L. 225-38 du Code de commerce

Le Conseil d'administration a approuvé, par décision en date du 13 mai 2019, la conclusion par la Société d'un contrat de transfert de droits de propriété intellectuelle avec son Président-Directeur Général, par lequel ce dernier transfère à la Société la totalité des droits de propriété intellectuelle afférents à son activité inventive au sein de la Société qu'il détient ou pourra être amené à détenir. L'assemblée générale du 28 juin 2019 a approuvé cette convention conclue entre le Président-Directeur Général et la Société. Cette convention s'est poursuivie au cours de l'exercice 2020. Par décisions du 3 avril 2020, le Conseil d'administration a approuvé la conclusion d'un avenant à ce contrat de transfert. Cette convention est toujours en vigueur.

Le 1er janvier 2021, nous avons conclu une convention de services avec Successful Life SAS détenue par Jean Mariani, administrateur de la Société. Cette convention, d'une durée initiale d'un an, renouvelable tacitement, a été approuvée par le Conseil du 9 mars 2021. 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.

Au cours de l'exercice 2021, après approbation de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2021, la Société a signé des conventions d'indemnisation avec ses administrateurs, assurant à ces derniers une couverture par une police d'assurance et une indemnisation en cas d'actions en responsabilité personnelle à leur encontre en relation avec l'exercice de leur mandat social.

Le conseil d'administration du 5 avril 2024 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 2023.

3.2.4. Conventions visées à l'article L. 225-37-4, 2° du Code de Commerce

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 société contrôlée par la Société.

3.3. Bons de souscription d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et actions gratuites

3.3.1. Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2023, aucune option de souscription d'action (SO) n'a été attribuées aux dirigeants mandataires sociaux.

3.3.2. Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice 2023.

3.3.3. Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2023, 13 812 813 actions de performance ont été attribuées à Stanislas Veillet, président directeur général.

3.3.4. Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2023, 823 775 d'actions de performance attribuées à Stanislas Veillet, président directeur général, sont devenues disponibles.

3.3.5. Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'actions

Le tableau suivant présente à la date du présent rapport financier, l'ensemble des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) et des bons de souscription d'actions (BSA) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants.

	BSPCE ₂₀₁₉	BSA ₂₀₁₉	BSPCE ₂₀₂₀	BSPCE ₂₀₂₁	BSA ₂₀₂₁	BSA ₂₀₂₂
Date d'assemblée	8/08/2019	8/08/2019	28/05/2020	10/05/2021	10/05/2021	21/06/2022
Date du conseil d'administration	3/04/2020	23/04/2020	22/12/2020	15/09/2021	28/02/2022	15/02/2023
Modalités d'exercice	1 bon/1 action	1 bon/1 action	1 bon/1 action	1 bon/1 action	1 bon/1 action	1 bon/1 action
Actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux						
- Dont Stanislas VEILLET	626 832	2 935 701	N/A	N/A	N/A	N/A
- Dont Claude ALLARY	N/A	N/A	N/A	551 218	99 619	251 543
- Dont Nadine COULM	103 946	27 956	207 892	551 218	99 619	251 543
- Dont Jean MARIANI	103 946	25 566	207 892	551 218	99 619	172 594
Total restant au 31/12/2023	834 724	2 989 223	415 784	1 653 654	298 857	675 680
Prix de souscription (en euros)	0,27	0,27	0,47	0,73	0,0967	0,0544

Annexe 1 – 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 aux Antécédents d'Exploitation Limités, à la Situation Financière et aux 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. Ces facteurs créent donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité.
 - 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.
 - Notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation pourraient être affectés défavorablement par des événements sanitaires mondiaux ou régionaux et par les mesures de réaction connexes des gouvernements, du secteur privé et des individus.
- Risques liés à l'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 devons 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, BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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.
 - Si nous ne respectons pas les exigences de cotation du Nasdaq, y compris l'exigence minimale de capitaux propres de 2,5 millions de dollars, cela pourrait entraîner la radiation de la cote
 - Un marché actif pour nos ADS pourrait ne pas continuer 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 aux Antécédents d'Exploitation Limités, à la Situation Financière et aux 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 31,2 millions d'euros, 24,3 millions d'euros et 17 millions d'euros (18,8 millions de dollars) (converties uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,105 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2023) pour les exercices

clos respectivement les 31 décembre 2021, 2022 et 2023. 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. Ces facteurs créent donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité.

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 2023, nous disposons de ressources en capital composées de trésorerie et d'équivalents de trésorerie d'un montant de 5,6 millions d'euros (6,2 millions de dollars) (converti uniquement pour des raisons de commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,105 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2023). Depuis le 31 décembre 2023, nous avons tiré 4 millions d'euros sur notre ligne de crédit 2021 avec ATLAS Special Opportunities LLC (« ATLAS »).

Nous prévoyons que nos ressources en capital existantes, y compris notre capacité à prélever des fonds sur notre facilité de crédit avec ATLAS (comme décrit plus en détail dans la rubrique 5 « Revue opérationnelle et financière et perspectives » du présent rapport annuel), seront suffisantes pour financer nos dépenses d'exploitation jusqu'au début de l'année 2025 mais ces ressources ne devraient pas être suffisantes pour financer l'activité au cours des 12 prochains mois. De plus, 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.

Ces événements et conditions créent donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité et, par conséquent, la Société pourrait être incapable de réaliser ses actifs et de s'acquitter de ses passifs dans le cours normal de ses activités

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 sur le Nasdaq 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 avances remboursables obtenues, nous pourrions être tenus de rembourser à l'État français tous arriérés de paiement (0,9 million d'euros au 31 décembre 2023) (1 million de dollars) (convertis uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,1062 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2023) (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 ou éliminer la demande pour nos produits liés au traitement de l'insuffisance respiratoire ;
- 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone). 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. Sur l'exercice 2022, la Société a procédé à l'émission de trois tranches et demie pour un montant total de 14 millions d'euros et 560 ORNANE. Sur l'exercice 2023, la Société a procédé à l'émission d'une demi-tranche pour un montant total de 2 millions d'euros et 80 ORNANE. L'encours de la dette au 31 décembre 2023 s'élevait à 1,45 millions d'euros, correspondant à 58 ORNANE. Depuis le 31 décembre 2023, la Société a procédé à l'émission de la quatrième tranche de 4 millions d'euros et 160 ORNANE, 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'acquiescer 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 pourrions obtenir des renoncements 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 l'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, BIO101 (20-hydroxyecdysone), 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 devons 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone), 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 d'une résurgence de l'épidémie de COVID-19, 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 toute résurgence 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 en raison d'une résurgence de la pandémie de COVID 19, d'autres pandémies ou épidémies voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses ;
- 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 ; et
- 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.

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, le cas échéant, 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.

Alors que la FDA a reporté ou retardé les inspections à certains moments depuis le 10 mars 2020 en raison de la pandémie de COVID-19, suite aux dernières recommandations des Centers for Disease Control and Prevention concernant le COVID-19 la FDA a repris ses activités d'inspection nationales et étrangères et tire parti de la technologie et des ressources, notamment des inspections à distance, pour faciliter ses activités de conformité. À l'avenir, les considérations sanitaires mondiales pourraient empêcher la FDA, l'EMA et d'autres autorités réglementaires étrangères de mener leurs inspections, examens ou autres activités réglementaires régulières, et cela pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la FDA, de l'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.

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 avons 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 débiter 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 une pandémie ou une épidémie ; 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 d'une pandémie ou épidémie 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 une pandémie ou épidémie 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 ;
- 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 connaissons 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 ou d'autres restrictions liées à la santé publique 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 une pandémie ou une épidémie, 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone), 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 d'urgences de santé publique 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 » ;
- toute action réglementaire de la FDA concernant les allégations anti-âge faites en relation avec nos médicaments, si ces allégations sont jugées non étayées par nos indications approuvées.
- 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.

BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone) aux fins de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire pour BIO101 (20-hydroxyecdysone) serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités importantes de plantes pour produire BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités de plantes suffisantes pour produire BIO101 (20-hydroxyecdysone) et si nous ne pouvons pas trouver de source alternative, notre capacité à commercialiser BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 avons 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.

Nos partenaires de fabrication sous contrat sont Seqens, un acteur mondial intégré de solutions et d'ingrédients pour les marchés pharmaceutiques et spécialisés dont le siège est en France, et Eurofins Amatsi Group, une société de fabrication contractuelle (Contract Manufacturing Organization ou « CMO ») et Skyepharma, une société pharmaceutique française spécialisée dans la formulation, le développement et la production de produits pharmaceutiques. Nous n'avons pas conclu d'accord de production à long terme avec ces fabricants.

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.

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 devons 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 le COVID 19, de nombreuses études cliniques ont été menées pour développer des réponses médicales au virus, mais la majorité d'entre elles n'ont pas réussi à démontrer un quelconque bénéfice pour les patients. Aux États-Unis, plusieurs produits ont reçu des autorisations d'utilisation d'urgence pour des indications spécifiques et des groupes de patients tels que des agents antiviraux, dont le Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir et molnupiravir), des anticorps monoclonaux, dont Evusheld (tixagevimab co-emballé avec le cilgavimab et administrés ensemble), et des médicaments anti-inflammatoires/immunosuppresseurs, dont l'anakinra (Kineret). Veklury (remdesivir), baricitinib (Olumiant) et tocilizumab (Actemra) ont été approuvés par la FDA. De plus, un certain nombre de vaccins ont été autorisés dans le monde. Dans l'Union Européenne, Veklury (remdesivir), 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 (tixagevimab, cilgavimab) ont été approuvés. L'âge, les comorbidités, le tabagisme excessif, le sexe masculin et plusieurs origines ethniques sont associés à de pires résultats pour le COVID-19. Notre approche thérapeutique est visant à cibler et à activer les voies clés de la résilience biologique qui peuvent protéger et contrecarrer les effets de multiples stress biologiques et environnementaux, notamment les stress inflammatoires, oxydatifs, métaboliques et viraux qui conduisent à des maladies liées à l'âge.

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, a développé Agamree® (vamorolone) ciblant tous les patients DMD à partir de 4 ans. Agamree a reçu les autorisations de mise sur le marché aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Europe fin 2023 et a été lancé en Allemagne en janvier 2024.

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.

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 pourrions 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 devons 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 devons 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 22 employés à temps plein, dont 17 exercent des activités de recherche et de développement et quatre des activités générales et administratives. Nous allons continuer à développer nos ressources managériales, opérationnelles, financières et autres afin de gérer nos opérations et nos essais cliniques, de poursuivre nos activités de développement et de commercialiser nos actuels ou futurs candidats-médicaments. Notre gestion et notre personnel, nos systèmes et nos installations actuels pourraient ne pas être suffisants pour soutenir cette croissance future. Notre besoin d'exécuter efficacement notre stratégie de croissance exige que nous puissions :

- gérer efficacement nos essais cliniques ;
- identifier, recruter, retenir, motiver et intégrer des employés supplémentaires ;
- gérer efficacement notre développement interne et nos efforts opérationnels tout en remplissant nos obligations contractuelles et/ou nos relations avec des tiers, y compris les agences de régulation et les autorités du marché ;
- continuer à améliorer nos contrôles opérationnels, financiers et de gestion, nos systèmes de rapports et nos procédures ; et
- gérer nos systèmes de technologie de l'information et la sécurité des données.

Si nous ne parvenons pas à attirer et à retenir les cadres supérieurs et le personnel scientifique clé, nous pourrions ne pas être en mesure de développer avec succès ou encore de mener nos essais cliniques et de commercialiser nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Nous sommes dépendants des services de nos cadres supérieurs et la perte de l'une de ces personnes pourrait nuire à nos activités. En effet, la perte de l'un de nos principaux dirigeants ou d'un autre membre de notre équipe de direction pourrait perturber notre activité ou la rendre incertaine et ainsi avoir un impact négatif sur notre capacité à gérer et à développer l'activité de manière efficace. Une telle perturbation pourrait également avoir un impact négatif important sur nos résultats financiers, notre situation financière et le prix du marché de nos actions ordinaires.

Notre succès dépend également de notre capacité à attirer, retenir et motiver un personnel clinique et scientifique hautement qualifié. La concurrence pour le personnel qualifié dans le domaine de la biotechnologie et des produits pharmaceutiques est intense en raison du nombre limité de personnes possédant les compétences et l'expérience requises par notre industrie. En vue de l'extension de notre développement clinique et du lancement des activités commerciales, nous allons devoir embaucher du personnel supplémentaire. Il est possible que nous ne soyons pas en mesure d'attirer et de retenir du personnel de qualité à des conditions acceptables. En outre, dans la mesure où nous engageons du personnel chez nos concurrents, nous pourrions faire l'objet d'allégations selon lesquelles ces derniers ont été sollicités de manière abusive ou ont divulgué des informations exclusives ou confidentielles, ou encore que leurs anciens employeurs sont propriétaires de leurs résultats de recherche.

Si des poursuites en matière de responsabilité du fait des produits pharmaceutiques sont engagées contre nous, nous pourrions encourir des responsabilités importantes et être obligés de limiter la commercialisation de nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Nous sommes confrontés à un risque inhérent de responsabilité du fait des essais cliniques de nos candidats-médicaments et nous 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 ou des violations relatives à la sécurité des données pourraient avoir un impact négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Nous recueillons et conservons sous forme numérique les informations nécessaires à la conduite de nos activités, et nous sommes de plus en plus dépendants des systèmes et de l'infrastructure des technologies de l'information pour exercer nos activités. Dans le cours normal de nos activités, nous recueillons, stockons et transmettons de grandes quantités d'informations confidentielles, y compris des informations sur la propriété intellectuelle, des informations commerciales exclusives et des informations personnelles. Il est essentiel que nous le fassions de manière sécurisée afin de préserver la confidentialité et l'intégrité de ces informations confidentielles. Nous avons mis en place des mesures physiques, électroniques et organisationnelles pour sauvegarder et sécuriser nos systèmes afin d'éviter une compromission des données, et nous nous appuyons sur des systèmes, logiciels, outils et contrôles, disponibles dans le commerce, pour assurer la sécurité de nos systèmes informatiques, du traitement, de la transmission et du stockage des informations numériques. Nous avons également externalisé certains éléments de notre infrastructure informatique et, par conséquent, un certain nombre de fournisseurs tiers peuvent déjà ou pourraient avoir accès à nos informations confidentielles. Nos systèmes et infrastructures informatiques internes, ainsi que ceux de nos collaborateurs, contractants et consultants actuels et futurs et des autres tiers sur lesquels nous nous reposons, sont vulnérables aux dommages causés par les virus informatiques, les logiciels malveillants, les catastrophes naturelles, le terrorisme, la guerre, les pannes de télécommunication et d'électricité, les cyberattaques ou les cyberintrusions sur Internet, les pièces jointes aux courriers électroniques, ou encore 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 de données d'essais cliniques, achevés, en cours ou futurs, peut entraîner des retards dans nos efforts d'approbation réglementaire et augmenter considérablement nos coûts de récupération ou de reproduction des données. De plus, si une faille de sécurité informatique affecte nos systèmes ou entraîne la diffusion non autorisée d'informations personnelles identifiables, notre réputation peut également être sérieusement compromise.

En outre, une telle violation 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 ») n° 2016/679, entré en vigueur le 25 mai 2018 et applicable aux données personnelles que nous traitons dans l'UE, à l'offre de produits ou de services aux personnes ou la surveillance du comportement des personnes sur le territoire de l'UE, nous avons également l'obligation légale de signaler à l'autorité de contrôle compétente toute violation de données personnelles. Le 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 mettre en œuvre en pratique et exige la mise en place de processus internes solides. En vertu de ce règlement, nous devons signaler à l'autorité de contrôle compétente les violations de données à caractère personnel dans les 72 heures suivant la prise de connaissance d'une violation, « à moins que la violation en question ne soit pas susceptible d'engendrer un risque pour les droits et libertés des personnes physiques » (article 33 du RGPD). En outre, le RGPD exige la communication à la personne concernée de ladite violation si cette dernière est « susceptible d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés d'une personne physique » (article 34 du RGPD). Afin de satisfaire à ces exigences, certains processus internes spécifiques, à suivre en cas de violation des données à caractère personnel, doivent être mis en place afin (a) de contenir et de corriger la violation, (b) d'évaluer le risque pour les personnes concernées, (c) de notifier et

éventuellement de communiquer la violation aux personnes concernées, (d) d'enquêter et de réagir à la violation. L'exécution de ces processus implique des coûts substantiels en termes de ressources et de temps. Enfin, à la suite de la décision de la Cour européenne de Justice rendue le 16 juillet 2020 (connue sous le nom de « décision *Schrems II* »), qui a invalidé la protection de la vie privée pour les transferts de données entre l'UE et les États-Unis, une réévaluation des transferts de données vers l'UE et du stockage des données de l'UE par nos entités américaines ou autres sociétés américaines sera nécessaire. Dans la mesure où le système juridique américain n'est pas considéré comme offrant un niveau de protection adéquat par les autorités européennes, et que les autres garanties prévues par la réglementation applicable (par exemple, la Clause contractuelle type [*Standard Contractual Clause* ou « SCC »], dans sa version antérieure à juin 2021) ne sont pas réputées combler pleinement ces lacunes, des mesures de protection supplémentaires devront être évaluées au cas par cas, et mises en œuvre afin de garantir la conformité de ces transferts, sur la base des nouvelles clauses contractuelles types, avant leur adoption.

De plus, puisque nous allons nous reposer sur des tiers, qui traiteront en tant que sous-traitants les données dont nous sommes responsables, par exemple dans le cadre de la fabrication de nos candidats-médicaments ou pour la conduite d'essais cliniques, nous devons veiller contractuellement à ce que des mesures de sécurité strictes, ainsi que des obligations appropriées, y compris l'obligation de signaler en temps utile tout incident de sécurité, soient mises en œuvre, afin de nous permettre de satisfaire à nos propres exigences réglementaires. Nous pouvons également être exposés à un risque de perte ou de litige et à l'engagement potentiel de notre responsabilité pour toute atteinte à la sécurité des données à caractère personnel dont nous sommes responsables. Les coûts des processus mentionnés ci-dessus, ainsi que les sanctions légales, les éventuelles indemnisations pour dommages et intérêts et les poursuites judiciaires qui en résulteraient en cas de violation peuvent être importants, avoir un impact négatif sur la réputation et ainsi nuire considérablement à nos activités, résultats d'exploitation et notre situation financière.

Nos employés et contractants indépendants, y compris les enquêteurs principaux, les consultants, les collaborateurs commerciaux, les prestataires de services et autres vendeurs peuvent se livrer à une mauvaise conduite ou à d'autres activités inappropriées, y compris le non-respect des normes et exigences réglementaires, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur nos résultats d'exploitation.

Nous sommes exposés au risque que nos employés et contractants indépendants, y compris les chercheurs principaux, les consultants, tout futur collaborateur commercial, les prestataires de services et autres vendeurs, se livrent à une mauvaise conduite ou à toute autre activité illégale. La mauvaise conduite peut être intentionnelle, imprudente et/ou négligente ou encore inclure d'autres activités non autorisées qui violent les lois et les règlements de la FDA, de l'EMA et d'autres organismes de réglementation similaires, y compris les lois qui exigent la déclaration d'informations vraies, complètes et précises à ces organismes de réglementation ; les normes de fabrication ; la fraude et l'abus de soins de santé, les lois sur la confidentialité des données et d'autres lois similaires ; ou les lois qui exigent la déclaration d'informations ou de données financières vraies, complètes et précises. Les activités soumises à ces lois impliquent également l'utilisation inappropriée ou la fausse déclaration d'informations obtenues au cours d'essais cliniques, la création de données frauduleuses dans nos études précliniques ou nos essais cliniques, ou le détournement illégal de produits, entraînant des sanctions réglementaires et portant gravement atteinte à notre réputation. Il n'est pas toujours possible d'identifier et d'empêcher les fautes commises par des employés ou des tiers, et les précautions que nous prenons pour les détecter et les prévenir peuvent ne pas être efficaces pour contrôler les risques ou les pertes inconnus ou non gérés ou même pour nous protéger des enquêtes gouvernementales ou d'autres actions ou poursuites judiciaires découlant d'un manquement à ces lois ou réglementations. En outre, nous sommes soumis au risque qu'une personne ou un gouvernement puisse alléguer une telle fraude ou autre faute, même si celle-ci ne s'est pas produite. Si de telles actions sont intentées à notre encontre, et que nous ne réussissons pas à nous défendre et à faire valoir nos droits, ces actions peuvent alors avoir un impact significatif sur nos activités et nos résultats financiers, y compris, sans limitation, l'application de sanctions civiles, pénales et administratives importantes, de dommages et intérêts, d'amendes monétaires, de désistements, d'une éventuelle exclusion de la participation aux programmes de santé gouvernementaux, d'une peine de prison individuelle, d'autres sanctions, de dommages contractuels, d'une atteinte à la réputation, d'une diminution des profits et des bénéfices futurs et d'une réduction de nos activités, ayant un effet négatif sur notre capacité à gérer nos activités et nos résultats d'exploitation.

Notre activité implique l'utilisation de matières dangereuses et nous devons, ainsi que nos fabricants et fournisseurs tiers, nous conformer aux lois et réglementations environnementales, qui peuvent être coûteuses et restreindre notre façon de faire des affaires.

Nos activités de recherche et de développement et celles de nos fabricants et fournisseurs tiers impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination contrôlés des matières dangereuses dont nous sommes propriétaires, y compris les composants de nos produits et candidats médicaments et d'autres composés dangereux. Nos fabricants et fournisseurs tiers et nous sommes soumis à de nombreuses lois et réglementations fédérales, étatiques et locales en matière d'environnement, de santé et de sécurité, ainsi qu'à des exigences

d'autorisation, notamment celles régissant les procédures de laboratoire, la production, la manipulation, l'utilisation, le stockage, le traitement et l'élimination de matériaux et de déchets dangereux et réglementés, l'émission et le rejet de matériaux dangereux dans le sol, l'air et l'eau, et la santé et la sécurité des employés. Nos activités impliquent l'utilisation de matières dangereuses et inflammables, y compris des produits chimiques et biologiques. Nos activités produisent également des déchets dangereux. Dans certains cas, ces matières dangereuses et divers déchets résultant de leur utilisation sont stockés dans nos installations et dans celles de nos fabricants en attendant leur utilisation et leur élimination. Nous passons généralement des contrats avec des tiers afin d'éliminer ces matériaux et déchets. Nous ne pouvons pas faire disparaître le risque de contamination, pouvant entraîner une interruption de nos efforts de commercialisation, de recherche et développement et de nos activités commerciales, des dommages environnementaux entraînant un nettoyage coûteux et des responsabilités en vertu des lois et règlements applicables régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et l'élimination de ces matériaux et de certains déchets.

Bien que nous pensions que les procédures de sécurité utilisées par nos fabricants tiers pour la manipulation et l'élimination de ces matériaux sont généralement conformes aux normes prescrites par ces lois et règlements, nous ne pouvons pas le garantir ni même éliminer le risque de contamination ou de blessure accidentelle par ces matériaux. En vertu de certaines lois environnementales, nous pourrions être tenus responsables des coûts liés à toute contamination dans nos installations actuelles ou passées et dans les installations de tiers. Dans un tel cas, nous pouvons être tenus responsables de tout dommage en résultant et cette responsabilité pourrait dépasser nos ressources. À ce titre, les autorités étatiques ou fédérales ou autres autorités compétentes pourraient ainsi restreindre notre utilisation de certains matériaux et/ou interrompre nos activités commerciales. En outre, les lois et réglementations environnementales sont complexes, changent fréquemment et ont tendance à devenir plus strictes. Nous ne pouvons pas prévoir l'impact de ces changements ni être certains de notre conformité future.

La conformité aux lois et réglementations environnementales applicables peut être coûteuse, et les lois et réglementations environnementales actuelles ou futures peuvent nuire à nos efforts de recherche, de développement de produits et de fabrication. En outre, le risque de blessure ou de contamination accidentelle par ces matériaux ou déchets est présent. Bien que nous ayons souscrit une assurance contre les accidents du travail pour nous couvrir contre les coûts et les dépenses que nous pourrions encourir en raison de blessures subies par nos employés résultant de l'utilisation de matières dangereuses, cette assurance ne fournit pas forcément de couverture adéquate contre les responsabilités potentielles. Nous n'avons pas de couverture d'assurance spécifique pour les déchets biologiques ou dangereux, et nos polices d'assurance de biens, de responsabilité civile et de responsabilité générale excluent spécifiquement la couverture des dommages et amendes résultant de l'exposition ou de la contamination par des déchets biologiques ou dangereux. En conséquence, en cas de contamination ou de blessure, nous pourrions être tenus responsables de dommages ou être pénalisés par des amendes d'un montant dépassant nos ressources, et nos essais cliniques ou nos autorisations réglementaires pourraient être suspendus, ayant un effet négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Risques relatifs à la propriété intellectuelle

Notre capacité à être compétitif peut décliner si nous ne protégeons pas efficacement nos droits de propriété .

Notre succès dépend de l'obtention et du maintien des droits de propriété sur nos candidats-médicaments pour le traitement des maladies liées à l'âge, ainsi que de la défense de ces droits contre les contestations de tiers. Nous ne pouvons 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 minimale 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 engageons 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'examineur 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 perdriions 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 seront soumis à un examen et à des inspections continues pour évaluer la conformité aux dites 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 devons 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 devons 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, ou la future administration du candidat qui remportera la prochaine élection présidentielle de 2024, peuvent avoir un impact sur nos activités et notre industrie. Précédemment, 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, et n'a pas mis en œuvre de nouveaux décrets restreignant de manière significative l'autorité de la FDA. Cependant, toute administration présidentielle, y compris l'actuelle, pourrait mettre en place de nouvelles politiques ou mesures exécutives à l'avenir 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, les législations nouvelles ou existantes aux États-Unis, ainsi que les réglementations mises en œuvre par la FDA, peuvent avoir un impact sur nos activités et notre industrie. Par exemple, la Consolidated Appropriations Act de 2023, telle que promulguée par le président Biden, appelle à un certain nombre de changements dans la structure et la surveillance des essais cliniques, et appelle la FDA à mettre en place un certain nombre de nouvelles réglementations liées aux essais cliniques qui pourraient avoir un impact sur notre

activité ou l'industrie. De plus, les réglementations et directives de la FDA relatives à la publicité des médicaments sur ordonnance ainsi que la modernisation et la diversification des types d'essais cliniques et des sources de données peuvent également avoir un impact sur notre activité et notre industrie. 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone), notre produit pour cette indication.

Depuis l'éruption de la pandémie de COVID-19 en 2020/21, le nombre de cas signalés et d'hospitalisations a considérablement diminué. Aujourd'hui, le COVID-19 est devenu une infection virale respiratoire chronique, au même titre que la grippe, et de nombreux patients souffrent encore de formes graves et certains d'entre eux décèdent. Avec la poursuite de la vaccination des personnes âgées et la moindre activité des nouveaux variants, la maladie pourrait être largement éradiquée ou conduire à une évolution clinique légère n'entraînant que très rarement une hospitalisation, et la demande pour le produit BIO101 (20-hydroxyecdysone) 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 recouvert 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. La loi sur la réduction de l'inflation (*Inflation Reduction Act*), telle qu'adoptée en 2022, a également révisé considérablement les prestations de la partie D pour la couverture *Medicare*, éliminant l'exigence de coassurance de 5 % du bénéficiaire au-dessus du seuil de couverture et plafonnant les frais remboursables à \$2000 à partir de 2025. La loi modifie également la responsabilité des régimes *Medicare Part D* et des fabricants de médicaments, à partir de 2025, et réduit la responsabilité de *Medicare* pour les dépenses dépassant le plafond des dépenses personnelles. La part de *Medicare* dans les coûts totaux dépassant le plafond de dépenses diminuera de 80 % à 20 % pour les médicaments de marque et à 40 % pour les médicaments génériques. La part des coûts des plans *Medicare Part D* augmentera de 15 % à 60 % pour les marques et les génériques au-dessus du plafond, et les fabricants de médicaments seront tenus d'offrir une remise de 20 % sur le prix des médicaments de marque. La législation exige également que les fabricants offrent une réduction de 10 % sur les médicaments de marque entre la franchise et le plafond annuel des dépenses personnelles, remplaçant la réduction de prix de 70 % pendant la phase d'écart de couverture dans le cadre de la conception actuelle des prestations.

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 dégoût, 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 que nous avons déclaré en France, calculé sur la base du montant des dépenses de recherche et développement éligibles, s'élevait à 4.1 millions d'euros, 3.3 millions d'euros et 1,6 millions d'euros aux 31 décembre 2021, 2022 et 2023, 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.

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 fait d'être une société publique américaine peuvent mettre à rude épreuve nos ressources, détourner l'attention de la direction et affecter notre capacité à attirer et à retenir la haute direction et les membres qualifiés du conseil d'administration.

En tant que société publique américaine, nous avons engagé et continuerons d'engager des dépenses juridiques, comptables et autres que nous n'avions pas engagées auparavant. Suite à notre introduction en bourse d'ADS aux États-Unis, nous sommes désormais soumis à l'Exchange Act, y compris aux exigences de déclaration qui en découlent, à la loi Sarbanes-Oxley de 2002 (la « loi Sarbanes-Oxley »), à la loi Dodd-Frank

sur la réforme de Wall Street et la protection des consommateurs, aux exigences de cotation du Nasdaq et à d'autres règles et réglementations applicables en matière de valeurs mobilières. Le respect de ces règles et réglementations a augmenté et continuera d'augmenter nos coûts de conformité juridique et financière, de rendre certaines activités plus difficiles, plus longues ou plus coûteuses et d'augmenter la pression sur nos systèmes et nos ressources, en particulier lorsque nous ne serons plus une « emerging growth company » (société de croissance émergente) et/ou un émetteur privé étranger. Par exemple, tant que nous resterons un émetteur privé étranger, nous ne serons pas tenus de déposer auprès de la SEC des rapports trimestriels concernant nos activités et nos résultats d'exploitation, qui doivent être présentés par les émetteurs nationaux en vertu de l'Exchange Act.

Conformément à l'article 404 de la loi Sarbanes-Oxley, nous serons à l'avenir tenus de fournir une attestation sur le contrôle interne relatif à l'information financière émis par notre commissaire aux comptes. Cependant, tant que nous resterons une société de croissance émergente, nous ne serons pas tenus de fournir ce rapport d'attestation sur le contrôle interne relatif à l'information financière émis par notre commissaire aux comptes. Lorsque notre commissaire aux comptes sera tenu d'entreprendre une évaluation de notre contrôle interne relatif à l'information financière, le coût de la conformité à l'article 404 augmentera considérablement et l'attention de la direction pourrait être détournée d'autres préoccupations commerciales, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur nos activités et nos résultats d'exploitation. Nous devons peut-être embaucher davantage d'employés à l'avenir ou faire appel à des consultants externes pour nous conformer à ces exigences, ce qui augmentera encore nos coûts et nos dépenses. Si nous ne mettons pas en œuvre les exigences de l'article 404 dans les délais requis, nous pourrions être soumis à des sanctions ou à des enquêtes de la part des autorités réglementaires, notamment de la SEC et du Nasdaq. En outre, si nous ne parvenons pas à conclure que notre contrôle interne relatif à l'information financière est efficace, nous pourrions perdre la confiance des investisseurs dans l'exhaustivité et l'exactitude de nos rapports financiers, le prix de marché des ADS et de nos actions ordinaires pourrait baisser et nous pourrions être soumis à des sanctions ou à des enquêtes de la part des autorités réglementaires. L'incapacité à mettre en œuvre ou à maintenir des systèmes de contrôle interne efficaces exigés des sociétés cotées pourrait également restreindre notre accès futur aux marchés des capitaux.

En outre, si nous ne respectons pas les exigences de maintien de la cotation du Nasdaq, y compris leur exigence de prix minimum, nos ADS pourraient être radiés de la cote du Nasdaq et, par conséquent, nous et nos actionnaires pourrions subir des conséquences défavorables importantes, notamment un impact négatif sur notre liquidité, la capacité de nos actionnaires à vendre des actions et notre capacité à mobiliser des capitaux. Le 24 avril 2023, nous avons reçu une lettre de déficience du Nasdaq indiquant que nous n'avons pas réussi à maintenir un minimum de 2 500 000 \$ de capitaux propres conformément à la règle de cotation 5550(b), sur la base du formulaire 20-F pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Le 1er août 2023, le Nasdaq nous a accordé jusqu'au 23 octobre 2023 pour rétablir la conformité. Le 26 octobre 2023, nous avons reçu une correspondance écrite du Nasdaq indiquant que nous ne respectons toujours pas l'exigence de capitaux propres minimum de 2 500 000 \$ et que nos titres seraient radiés de la cote à moins que nous ne demandions une audience. La société a depuis fait appel de la décision et une audience avec le comité d'audience du Nasdaq (le « Panel ») a eu lieu le 1er février 2024 pour faire appel de la décision. Sur la base du plan de remédiation que nous avons présenté, le Panel a convenu de prolonger la période de grâce jusqu'au 23 avril 2024, permettant ainsi à la Société de continuer à négocier ses ADS sur le Nasdaq et de prendre les mesures appropriées pour augmenter le niveau de ses capitaux propres et retrouver la conformité. Ces actions comprenaient la conversion d'obligations convertibles détenues par les fonds ATLAS, à leur demande, ainsi qu'un financement en fonds propres. À la date du présent rapport, la conformité n'est pas encore atteinte et les actions planifiées sont toujours en cours.

En parallèle, le 15 novembre 2023, nous avons reçu une notification écrite du Nasdaq indiquant que, sur la base d'un cours de clôture inférieur à 1,00 \$ par action pour les American Depositary Shares (« ADS ») de la Société pour la période de 30 jours ouvrables consécutifs précédente, la Société ne satisfaisait plus à la règle de cotation du Nasdaq 5550(a)(2). Conformément à cette règle, le délai de grâce applicable pour rétablir la conformité est de 180 jours, soit jusqu'au 13 mai 2024. La Société a l'intention de surveiller le cours de ses ADS pendant cette période de grâce et examinera ses options afin de rétablir la conformité avec l'exigence du prix minimum. Le 15 mars 2024, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un regroupement d'actions de ses actions cotées sur Euronext Growth, qui donnera lieu à l'attribution d'1 action ordinaire nouvelle à émettre d'une valeur nominale de 0,80 euro (les « Actions Nouvelles ») contre 400 actions ordinaires anciennes d'une valeur nominale de 0,002 euros chacune (les « Actions Anciennes ») et à la division du nombre d'actions composant le capital social de la Société par 400. La période de regroupement de 30 jours court à compter du 2 avril , 2024 jusqu'au 3 mai 2024 (inclus). À l'issue de cette période, soit le 3 mai 2024, les actions anciennes (ISIN FR0012816825) seront radiées du marché Euronext Growth et la cotation des actions nouvelles (ISIN FR001400OLP5) débutera. Le montant du capital sera inchangé à l'issue de l'opération et cette opération n'aura pas d'impact sur la valeur globale des titres Biophytis détenus en portefeuille par les actionnaires, à l'exception des rompus. Si nous ne modifions pas volontairement notre ratio ADS/action, le regroupement d'actions de nos actions cotées sur Euronext Growth sera répliqué sur les ADS, afin de maintenir le ratio

ADS/action actuel de 1 pour 100. Toutefois, pour nos ADS se négocient au-dessus du prix acheteur minimum de 1,00 \$ pendant au moins 10 jours avant le 13 mai 2024, nous devons ajuster notre ratio ADS/action avant la date d'entrée en vigueur du regroupement d'actions du 3 mai 2024.

Nous ne pouvons garantir que nous continuerons à nous conformer à l'exigence de prix d'achat minimum ou aux autres exigences de cotation continue du Nasdaq. Si nous ne remplissons pas les conditions du Nasdaq pour le maintien de la cotation, nos ADS pourraient être radiés de la cote. La radiation du Nasdaq pourrait avoir un effet négatif sur nos activités et sur la négociation de nos ADS. Si une radiation de nos ADS devait se produire, ces titres pourraient être négociés sur le marché de gré à gré, comme sur le marché OTC ou « pink sheets ». Le marché de gré à gré est généralement considéré comme un marché moins efficace, ce qui pourrait diminuer l'intérêt des investisseurs pour nos ADS et avoir un impact significatif sur le prix et la liquidité de nos ADS. Une telle radiation pourrait également compliquer gravement la négociation de nos ADS par nos actionnaires ou les empêcher de revendre leurs ADS à un prix égal ou supérieur au prix qu'ils ont payé.

En outre, l'amélioration des régimes juridiques et réglementaires ainsi que les normes renforcées en matière de gouvernance d'entreprise et de divulgation pour les entreprises cotées entraînent une augmentation des coûts de conformité juridique et financière et rendent certaines activités plus longues. De plus, le fait d'être une société cotée aux États-Unis et en France a et continuera d'avoir un impact sur notre communication d'informations et nécessite le respect de deux ensembles de règles applicables. Cela pourrait entraîner une incertitude quant aux questions de conformité et des coûts plus élevés rendus nécessaires par l'analyse juridique des régimes juridiques doubles, les révisions en cours de la divulgation et l'adhésion à des pratiques de gouvernance renforcées.

Il n'existait pas de marché pour les ADS avant notre introduction en bourse aux États-Unis, et il se peut qu'il ne reste plus de marché actif sur lequel les investisseurs peuvent revendre leurs ADS.

Avant notre introduction en bourse aux États-Unis, il n'existait pas de marché pour les ADS. Nous ne pouvons pas prédire dans quelle mesure un marché de négociation actif pour les ADS se développera ou sera durable, ni comment le développement d'un tel marché pourrait affecter le prix du marché des ADS. Les investisseurs peuvent ne pas être en mesure de vendre leurs ADS au prix qu'ils ont payé ou au-dessus. En outre, les investisseurs pourraient ne pas être en mesure de retirer avec succès les actions ordinaires sous-jacentes des ADS pour les raisons évoquées dans le facteur de risque intitulé « Vous pourriez ne pas être en mesure d'exercer votre droit de vote sur les actions ordinaires sous-jacentes des ADS » décrit ci-dessous. Dans le cadre de tout retrait de l'une de nos actions ordinaires représentées par des ADS, les ADS seront remis au dépositaire. À moins que des ADS supplémentaires ne soient émis, l'effet de ces transactions sera de réduire le nombre d'ADS en circulation et, si un nombre important de transactions est effectué, de réduire la liquidité des ADS.

Le prix de marché de nos titres peut être volatil et les acheteurs de nos titres pourraient subir des pertes importantes.

Le prix de marché de nos actions peut être volatil. Le marché boursier en général et le marché des sociétés de biotechnologie en particulier ont connu une volatilité extrême, souvent sans rapport avec la performance opérationnelle de certaines sociétés. En raison de cette volatilité, les investisseurs pourraient ne pas être en mesure de vendre leurs titres à un prix égal ou supérieur au prix payé. Le prix de marché de nos titres peut être influencé par de nombreux facteurs, notamment :

- les fluctuations réelles ou anticipées de notre situation financière et de nos résultats d'exploitation ;
- les changements réels ou anticipés de notre taux de croissance par rapport à nos concurrents ;
- la concurrence des produits existants ou des nouveaux produits qui pourraient émerger ;
- les annonces de notre part ou de celles de nos concurrents concernant des acquisitions importantes, des partenariats stratégiques, des coentreprises, des collaborations ou des engagements en capital ;
- l'incapacité d'atteindre ou de dépasser les estimations et projections financières de la communauté des investisseurs ou que nous fournissons au public ;
- la publication de recherches ou de rapports nouveaux ou mis à jour par des analystes en valeurs mobilières ;
- les fluctuations de la valorisation des sociétés perçues par les investisseurs comme étant comparables à nous ;
- les fluctuations de prix et de volume attribuables à des niveaux de volume de négociation incohérents de nos titres
- les arrivées ou départs de dirigeants clés ou de personnel scientifique ;
- des poursuites judiciaires susceptibles d'être intentées ou intentées contre nous, des litiges ou d'autres développements liés aux droits de propriété, y compris les brevets, et notre capacité à obtenir une protection par brevet pour nos technologies ;

- les changements apportés aux politiques de couverture des frais de santé ou aux niveaux de remboursement par les payeurs tiers commerciaux et les payeurs gouvernementaux et toute annonce relative aux politiques de couverture ou aux niveaux de remboursement ;
- l'annonce ou l'anticipation de financements supplémentaires par emprunt ou par actions ;
- les ventes d'ADS ou d'actions ordinaires par nous, nos initiés ou nos autres détenteurs ; et
- les conditions économiques et de marché générales.

Ces facteurs, ainsi que d'autres facteurs liés au marché et au secteur, peuvent entraîner une fluctuation substantielle du prix du marché et de la demande pour nos titres, quelle que soit notre performance opérationnelle réelle, ce qui peut limiter ou empêcher les investisseurs de vendre facilement leurs titres et peut affecter négativement la liquidité du marché de nos titres.

Nous pouvons être exposés à un risque de change important. Les fluctuations des taux de change peuvent avoir un impact négatif sur la valeur en devises des ADS

Nous engageons une partie de nos dépenses et pourrions à l'avenir générer des revenus dans des devises autres que l'euro, en particulier le dollar américain. Par conséquent, nous sommes exposés au risque de change puisque nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie sont soumis aux fluctuations des taux de change. Nous ne procédons actuellement pas à des opérations de couverture pour nous protéger contre l'incertitude des taux de change futurs entre certaines devises étrangères et l'euro. Par conséquent, par exemple, une augmentation de la valeur de l'euro par rapport au dollar américain pourrait avoir un impact négatif sur la croissance de nos revenus et de nos bénéfices, dans la mesure où les revenus et les bénéfices en dollars américains, le cas échéant, seraient convertis en euros à une valeur réduite. Nous ne pouvons pas prédire l'impact des fluctuations des devises, et les fluctuations des devises dans le futur pourraient avoir une incidence défavorable sur notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie. Les ADS sont cotés en dollars américains sur le marché des capitaux du Nasdaq et nos actions ordinaires se négocient en euros sur Euronext Growth Paris. Nos états financiers sont préparés en euros. Les fluctuations du taux de change entre l'euro et le dollar américain affecteront, entre autres, la valeur en dollars américains des ADS.

Si nous n'atteignons pas nos objectifs de développement et de commercialisation projetés dans les délais que nous annonçons et prévoyons, notre activité en souffrira et le prix de nos titres pourrait en conséquence baisser

Nous estimons parfois, à des fins de planification, le calendrier de réalisation de divers objectifs scientifiques, cliniques, réglementaires et autres objectifs de développement de produits. Ces étapes peuvent inclure nos attentes concernant le début ou l'achèvement d'études scientifiques, d'essais cliniques, la soumission de dossiers réglementaires ou les objectifs de commercialisation. De temps à autre, nous pouvons annoncer publiquement le calendrier prévu de certaines de ces étapes, telles que l'achèvement d'un essai clinique en cours, le lancement d'autres programmes cliniques, la réception d'une approbation de mise sur le marché, d'une autorisation ou le lancement commercial d'un produit. La réalisation de bon nombre de ces jalons peut échapper à notre contrôle. Tous ces jalons sont basés sur diverses hypothèses qui peuvent faire en sorte que le calendrier de réalisation des jalons diffère considérablement de nos estimations, notamment :

- nos ressources en capital disponibles ou les contraintes de capital que nous rencontrons ;
- le rythme d'avancement, les coûts et les résultats de nos essais cliniques et de nos activités de recherche et développement et notre capacité à identifier et à recruter des patients qui répondent aux critères d'éligibilité aux essais cliniques ;
- notre réception des approbations ou autorisations de l'EMA, de la FDA et d'autres autorités réglementaires et le calendrier de celles-ci ;
- d'autres actions, décisions ou règles émises par les autorités de régulation ;
- notre capacité à accéder à des approvisionnements suffisants, fiables et abordables en composés et matières premières utilisés dans la fabrication de nos candidats-médicaments ;
- notre capacité à accorder des licences et/ou à générer des revenus autrement que par la commercialisation indépendante de nos produits ;
- les efforts de nos collaborateurs et/ou autres partenaires, y compris les licenciés, en ce qui concerne la commercialisation, le moment venu, de nos produits ; et
- la sécurisation des coûts et des délais associés à la fabrication des produits ainsi qu'aux activités de vente et de marketing.

Si nous ne parvenons pas à atteindre les étapes annoncées dans les délais prévus, la commercialisation de nos candidats médicaments pourrait être retardée, nos activités et nos résultats d'exploitation pourraient être affectés et le cours de nos titres pourrait en conséquence baisser.

Si les analystes des valeurs mobilières ou du secteur ne publient pas de recherche ou publient des recherches inexactes ou défavorables sur nos activités, le prix de nos titres ainsi que leur volume de négociation pourraient baisser

Le marché de négociation des actions dépend en partie des recherches et des rapports que les analystes des valeurs mobilières ou du secteur publient sur nous ou notre entreprise. Si aucun ou peu d'analystes de titres ou d'analystes du secteur couvrent notre société, le prix de nos titres serait affecté négativement. Si un ou plusieurs analystes qui nous couvrent dégradent la note de nos titres ou publient des recherches incorrectes ou défavorables sur notre activité, le prix de nos titres diminuerait probablement. Si un ou plusieurs de ces analystes cessent de couvrir notre société ou ne publient pas régulièrement de rapports sur nous, ou dégradent la note de nos titres, la demande pour nos titres pourrait diminuer, ce qui pourrait entraîner une baisse du prix de nos titres ou de leur volume de transactions.

Nous n'avons pas actuellement l'intention de verser des dividendes sur nos actions ordinaires et, par conséquent, votre capacité à obtenir un retour sur investissement dépendra de l'appréciation du prix de nos titres. De plus, la loi française peut limiter le montant des dividendes que nous pouvons distribuer

Nous n'avons jamais déclaré ni payé de dividendes en espèces sur nos actions ordinaires et n'avons pas l'intention de le faire dans un avenir prévisible. Nous avons actuellement l'intention d'investir nos bénéfices futurs, le cas échéant, pour financer notre croissance. Par conséquent, il est peu probable que vous receviez des dividendes sur nos titres dans un avenir prévisible et le succès d'un investissement dans ces titres dépendra de toute appréciation future de leur valeur. Par conséquent, les investisseurs peuvent être amenés à vendre tout ou partie de leurs avoirs après une appréciation des prix, ce qui peut ne jamais se produire, car c'est le seul moyen de réaliser des gains futurs sur leur investissement. Rien ne garantit que la valeur de nos titres augmentera ni même qu'elle conservera le prix auquel les investisseurs les ont achetés. Les investisseurs recherchant des dividendes en espèces ne devraient pas acheter nos titres.

Par ailleurs, en vertu de la loi française, la détermination de la rentabilité suffisante pour verser des dividendes est effectuée sur la base de nos comptes statutaires préparés et présentés conformément aux normes comptables applicables en France. L'article 34 de nos statuts impose des limites supplémentaires à notre capacité à déclarer et à payer des dividendes et des impôts peuvent vous être imposés si nous choisissons de payer un dividende. Par conséquent, nous pouvons être plus restreints dans notre capacité à déclarer des dividendes que les sociétés non basées en France.

En outre, les fluctuations des taux de change peuvent affecter le montant en euros que nous sommes en mesure de distribuer et le montant en dollars américains que nos actionnaires reçoivent lors du paiement de dividendes en espèces ou d'autres distributions que nous déclarons et payons en euros, le cas échéant. Ces facteurs pourraient nuire à la valeur des ADS et, par conséquent, au produit en dollars américains que les détenteurs reçoivent de la vente des ADS.

Nous disposons d'un nombre important de bons de souscription et d'instruments de dette convertibles en circulation, ce qui pourrait entraîner une dilution importante pour nos actionnaires, avoir un impact négatif important sur le prix de marché de nos actions ordinaires et rendre plus difficile pour nous la levée de fonds par le biais d'offres d'actions futures

Au 29 février 2024, nous avons 1 146 016 581 actions ordinaires en circulation. Par ailleurs, à cette date, nous disposons de bons de souscription en circulation pour acquérir jusqu'à 349 762 674 actions ordinaires et 126 984 703 actions ordinaires gratuites dont 18 369 912 ont été attribuées à nos deux fondateurs le 14 avril 2023 et leur seront livrées le 14 avril 2024 après d'acquisition d'un an, et 71 000 000 leur ont été attribués le 5 février 2024 et leur seront livrés le 5 février 2025 après une période d'acquisition d'un an. L'émission d'actions ordinaires lors de l'exercice de bons de souscription et d'instruments de créance convertibles diluerait le pourcentage de participation de tous les actionnaires, pourrait diluer la valeur comptable par action de nos actions ordinaires et augmenterait le nombre de nos actions cotées en bourse, ce qui pourrait faire baisser le prix de marché de nos actions ordinaires.

Outre les effets dilutifs décrits ci-dessus, le risque de dilution perçu en raison du nombre important de bons de souscription et de dettes convertibles en circulation pourrait inciter nos actionnaires à être plus enclins à vendre leurs actions, ce qui contribuerait à une baisse du prix de nos actions ordinaires. En outre, le risque perçu de dilution et la pression à la baisse qui en résulterait sur le cours de nos actions pourraient encourager les investisseurs à procéder à des ventes à découvert de nos actions ordinaires, ce qui pourrait contribuer davantage à la baisse du cours de nos actions ordinaires. Le fait que nos actionnaires, détenteurs de bons de souscription et de titres de créance convertibles puissent vendre des quantités substantielles de nos actions ordinaires sur le marché public, que des ventes aient eu lieu ou soient en cours, pourrait rendre plus difficile pour nous la levée de fonds supplémentaires par la vente d'actions ou des titres liés à des actions dans le futur à un moment et à un prix que nous jugeons raisonnables ou appropriés, ou pas du tout.

Nos statuts et le droit des sociétés français contiennent des dispositions susceptibles de retarder ou décourager une tentative de prise de contrôle

Des dispositions contenues dans nos statuts et/ou dans le droit des sociétés français pourraient rendre plus difficile l'acquisition de nous par un tiers, même si cela pourrait être bénéfique à nos actionnaires. Par ailleurs, des dispositions de nos statuts imposent diverses exigences procédurales et autres, qui pourraient rendre plus difficile pour les actionnaires la réalisation de certaines opérations sur titres. Ces dispositions comprennent les suivantes :

- en droit français, le propriétaire de 90 % des droits de vote d'une entreprise publique cotée sur un marché réglementé dans un État membre de l'UE ou dans un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen (« EEE »), dont la France, a le droit d'évincer les actionnaires minoritaires à la suite d'une offre publique d'achat adressée à l'ensemble des actionnaires ;
- en vertu du droit français, un non-résident de France ainsi que toute entité française contrôlée par des non-résidents français peuvent être amenés à déposer une notification administrative auprès des autorités françaises dans le cadre d'un investissement direct ou indirect dans notre société, tel que défini par les décisions administratives ; voir la section de ce rapport annuel intitulée « Limitations affectant les actionnaires d'une société française » ;
- une fusion (c'est-à-dire, dans un contexte de droit français, une action en bourse à la suite de laquelle notre société serait dissoute dans l'entité acquéreuse et nos actionnaires deviendraient actionnaires de l'entité acquéreuse) de notre société dans une société constituée dans l'UE nécessiterait l'approbation de notre conseil d'administration ainsi qu'une majorité des deux tiers des voix détenues par les actionnaires présents, représentés par procuration ou votant par correspondance à l'assemblée concernée ;
- en droit français, une fusion en numéraire est assimilée à un rachat d'actions et nécessiterait l'accord de chaque actionnaire participant ;
- nos actionnaires ont accordé et pourront à l'avenir accorder à notre conseil d'administration de larges autorisations pour augmenter notre capital social ou pour émettre des actions ordinaires supplémentaires ou d'autres valeurs mobilières, telles que des bons de souscription, à nos actionnaires, au public ou à des investisseurs qualifiés, y compris à titre défensif contre une offre publique d'achat sur nos actions ;
- nos actionnaires bénéficient d'un droit préférentiel de souscription, prorata temporis, lors de l'émission par nos soins de valeurs mobilières complémentaires en numéraire ou en compensation de dettes en numéraire, auquel il ne peut être renoncé que par l'assemblée générale extraordinaire (à la majorité des deux tiers) vote de nos actionnaires ou individuellement par chaque actionnaire ;
- notre conseil d'administration a le droit de nommer des administrateurs pour combler un poste vacant créé par la démission ou le décès d'un administrateur, pour la durée restante du mandat de cet administrateur, à condition qu'avant une telle décision du conseil d'administration, le nombre le nombre d'administrateurs restant en fonction dépasse le minimum requis par la loi et nos statuts, et sous réserve de l'approbation par les actionnaires de cette nomination lors de la prochaine assemblée générale, ce qui empêche les actionnaires d'avoir le droit exclusif de pourvoir aux vacances au sein de notre conseil d'administration ;
- notre conseil d'administration peut être convoqué par notre président (directement ou à la demande de notre directeur général), ou, lorsqu'aucune réunion du conseil n'a eu lieu depuis plus de trois mois consécutifs, par des administrateurs représentant au moins un tiers du nombre total des administrateurs ;
- les réunions de notre conseil d'administration ne peuvent se tenir régulièrement que si la moitié au moins des administrateurs y assistent soit physiquement, soit par voie de visioconférence ou de téléconférence permettant l'identification des administrateurs et assurant leur participation effective aux décisions du conseil ;
- nos actions sont nominatives ou au porteur, si la législation le permet, selon le choix de l'actionnaire ;
- certains investissements dans toute entité régie par le droit français relative à certaines industries stratégiques (telles que la recherche et le développement en biotechnologies et les activités liées à la santé publique) et aux activités de personnes physiques ou morales non françaises, non résidentes en France ou contrôlées par les entités non françaises ou non résidentes en France sont soumises à une autorisation préalable du ministère de l'Economie ; voir « Limitations affectant les actionnaires d'une société française » ;
- l'approbation d'au moins la majorité des voix détenues par les actionnaires présents, représentés par mandataire ou votant par correspondance à l'assemblée générale ordinaire des actionnaires concernée est requise pour révoquer les administrateurs avec ou sans motif ;
- un préavis est requis pour les nominations au conseil d'administration ou pour proposer des questions devant être traitées lors d'une assemblée des actionnaires, sauf qu'un vote pour révoquer et remplacer un administrateur peut être proposé à toute assemblée des actionnaires sans préavis ;

- nos statuts peuvent être modifiés conformément aux lois applicables ;
- le franchissement de certains seuils doit être divulgué et peut imposer certaines obligations ;
- les transferts d'actions devront être conformes aux règles et réglementations applicables en matière de délit d'initié et notamment à la Directive et au Règlement Abus de Marché du 16 avril 2014 ; et
- conformément à la loi française, nos statuts, y compris les articles relatifs au nombre d'administrateurs et à l'élection et à la révocation d'un administrateur, ne peuvent être modifiés que par une résolution adoptée à la majorité des deux tiers des voix de nos actionnaires présents, représentés par une procuration ou un vote par correspondance à l'assemblée

Nous pourrions perdre notre statut d'émetteur privé étranger à l'avenir, ce qui pourrait entraîner des coûts et dépenses supplémentaires importants

Bien que nous soyons actuellement admissibles en tant qu'émetteur privé étranger, la détermination du statut d'émetteur privé étranger est effectuée chaque année le dernier jour ouvrable du deuxième trimestre de l'exercice comptable d'un émetteur et, par conséquent, la prochaine détermination à notre égard sera faite le 30 juin 2024. À l'avenir, nous perdrons notre statut d'émetteur privé étranger si nous ne remplissons pas les exigences nécessaires pour conserver notre statut d'émetteur privé étranger à la date de détermination pertinente. Nous demeurerons un émetteur privé étranger jusqu'à ce que plus de 50 % de nos titres avec droit de vote en circulation soient détenus par des résidents des États-Unis et que l'une des trois circonstances suivantes s'applique : (i) que la majorité de nos dirigeants ou administrateurs soient des citoyens ou des résidents des États-Unis ; (ii) que plus de 50 % de nos actifs soient situés aux États-Unis ; ou (iii) que notre entreprise soit administrée principalement aux États-Unis.

Les coûts de réglementation et de conformité que nous devrions supporter en vertu des lois américaines sur les valeurs mobilières en tant qu'émetteur national américain pourraient être considérablement supérieurs aux coûts que nous engageons en tant qu'émetteur privé étranger. Si nous n'étions pas un émetteur privé étranger, nous serions tenus de déposer des rapports périodiques et des déclarations d'enregistrement sur les formulaires d'émetteur national américain auprès de la SEC, qui sont plus détaillés et plus complets à certains égards que les formulaires disponibles pour un émetteur privé étranger. En vertu des règles actuelles de la SEC, nous serions tenus de préparer nos états financiers conformément aux normes comptables et financières des États-Unis, plutôt qu'aux IFRS, et de modifier certaines de nos politiques pour nous conformer aux pratiques de gouvernance d'entreprise associées aux émetteurs nationaux américains. Une telle conversion de nos états financiers aux normes comptables et financières des États-Unis impliquerait des délais et des coûts considérables. En outre, nous pourrions perdre notre capacité à nous prévaloir des exemptions de certaines exigences en matière de gouvernance d'entreprise sur les bourses américaines dont disposent les émetteurs privés étrangers, comme celles décrites dans les présentes, et des exemptions des exigences procédurales liées à la sollicitation de procurations. Nous profitons notamment d'exemptions aux exigences de tenue d'un vote consultatif non contraignant sur la rémunération des dirigeants et l'approbation par les actionnaires de tout paiement de parachute doré non préalablement approuvé.

Annexe 2 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices

(1) Correspond au crédit d'impôt recherche

Nature des indications	Exercice 2019	Exercice 2020	Exercice 2021	Exercice 2022	Exercice 2023
I - CAPITAL DE FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	4 792 651	20 151 419	27 190 731	47 659 529	2 080 965
b) Nombre d'actions émises	23 963 254	100 757 097	135 953 657	238 297 642	1 040 482 402
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	208	140	224	400	58
II - OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	-	-	-	-	-
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	-20 019 981	-19 152 652	-34 309 300	-21 392 238	-15 559 413
c) Impôts sur les bénéfices (1)	-2 806 567	-3 327 660	-4 079 548	-3 274 209	-1 561 149
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	-17 254 736	-15 939 873	-29 460 393	-18 858 585	-14 255 491
e) Montant des bénéfices distribués	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
III - RESULTAT PAR ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	-0,84	-0,19	-0,26	-0,08	-0,015
b) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	-0,72	-0,16	-0,26	-0,08	-0,014
c) Dividende versé à chaque action	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
IV - PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	17	21	30	23	21
b) Montant de la masse salariale	2 333 492	1 849 843	2 506 066	3 081 779	2 946 936
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de (Sécurité Sociale, œuvre, etc.)	979 642	833 438	1 552 079	1 352 338	1 479 923

(1) Produit d'impôt correspondant au crédit d'impôt recherche

Annexe 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 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
1^{ère} Résolution	Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une réduction de capital motivée par des pertes par voie de réduction de la valeur nominale des actions de la Société	Réduction de la valeur nominale des actions de 0,20 euros à un montant qui ne pourra pas être inférieur à 0,002 euros	Fixation de la nouvelle valeur nominale par le Conseil d'administration ou, le cas échéant, le Directeur Général	12 mois	Oui (19 octobre 2023)	-
2^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, sans indication de bénéficiaires et par une offre au public</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 38.000.000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40.000.000 euros <small>dans la limite du plafond global prévu par la 10^{ème} Résolution (le « Plafond Global »)</small>	Fixation par le Conseil d'administration, au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)
3^{ème} 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, <u>avec maintien du droit préférentiel de souscription</u> , 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 (dans la limite du Plafond Global)	-	26 mois	Oui Emission 210.733.954 ABSAR, pour un montant nominal total de 421.467,91 euros (22 novembre 2023)	Montant nominal (augmentations de capital) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)

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
4^{ème} 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, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 38.000.000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40.000.000 euros (dans la limite du Plafond Global)	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 Emission de 828.334 bons de souscription préfinancés avec bons de souscription d'actions attachés rattachés à des unités, pour un montant nominal total de 828.334 euros (15 septembre 2023)	Montant nominal (augmentations de capital) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)
5^{ème} 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, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de bénéficiaires</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 38.000.000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40.000.000 euros (dans la limite du Plafond Global)	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) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)
6^{ème} 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, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'une catégorie de personnes assurant la prise ferme des titres de capital de la Société susceptible d'en résulter dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 38 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros (dans la limite du Plafond Global)	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) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)

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
7^{ème} 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, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (placement privé) et dans la limite de 20% du capital social par an</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 38.000.000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40.000.000 euros (dans la limite du Plafond Global)	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) : 37.578.532,09 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 39.171.666 euros (dans la limite du Plafond Global)
8^{ème} 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 (2 ^{ème} à 7 ^{ème}) précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas (<i>Option de Sur-allocation</i>)	15% de l'émission initiale (dans la limite du Plafond Global)	Prix retenu pour l'émission initiale et dans la limite d'un plafond de 15% de cette dernière	26 mois	Non	-
9^{ème} 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	-
11^{ème} 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 (<i>Programme de Rachat</i>)	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)	Maximum de 300% du prix des actions 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)

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
12^{ème} 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
13^{ème} à 15^{ème} 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 euros pour chacune des 13 ^{ème} à 15 ^{ème} Résolutions, ce plafond ne s'imputant pas sur le Plafond Global	Fixation par le Conseil d'administration ou le Directeur Général, selon le cas	18 mois (pour la 13 ^{ème} résolution) 38 mois (pour les 14 ^{ème} et 15 ^{ème} résolutions)	Non	-
16^{ème} Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration à l'effet de procéder à un regroupement des actions de la Société	Un nombre maximum de 400 actions ordinaires de la Société d'une valeur nominale de 0,002 euro seront échangées contre 1 action ordinaire de la Société d'une valeur unitaire d'un minimum de 0,80 euro	Fixation par le Conseil d'administration ou le Directeur Général, selon le cas	12 mois	Oui	-

**4. COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR
L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2023**

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
ACTIF				
Actifs incorporels	4	2 757	2 655	2 637
Actifs corporels	5	563	584	315
Autres actifs financiers non courants	6, 10	186	173	158
Total actifs non courants		3 506	3 411	3 110
Autres créances et charges constatées d'avance	8, 10	6 536	6 934	2 916
Autres actifs financiers courants	7	904	590	368
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9, 10	23 926	11 053	5 567
Total actifs courants		31 366	18 576	8 850
TOTAL ACTIF		34 872	21 987	11 960
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	11	27 191	47 660	2 081
Primes d'émission et d'apport	11	27 781	(1 588)	13 483
Actions propres	11	(51)	(21)	(12)
Ecart de conversion		(73)	(25)	(25)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(17 850)	(23 689)	(2 357)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(31 163)	(24 216)	(17 026)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		5 835	(1 879)	(3 857)
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(32)	(32)	(32)
Total capitaux propres		5 803	(1 911)	(3 889)
Passifs				
Engagements envers le personnel	14	205	183	237
Dettes financières non courantes	10, 13	5 518	4 367	3 247
Dérivés passifs non courants	13	536	-	-
Total passifs non courants		6 259	4 551	3 484
Dettes financières courantes	10, 13	12 036	10 213	5 023
Provision	15	-	75	223
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10, 16.1	7 606	6 940	5 392
Dettes fiscales et sociales	16.2	1 998	1 780	1 348
Dérivés passifs courants	13	788	13	1
Autres créditeurs et dettes diverses	16.3	381	328	378
Total passifs courants		22 810	19 348	12 365
TOTAL PASSIF		34 872	21 987	11 960

Compte de résultat consolidé

(Montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)

		31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
	NOTES	12 mois	12 mois	12 mois
Chiffre d'affaires		-	-	-
Coût des ventes		-	-	-
Marge brute		-	-	-
Frais de recherche et développement, net	17.1	(19 665)	(16 034)	(8 845)
Frais généraux et administratifs	17.2	(7 150)	(7 237)	(5 488)
Résultat opérationnel		(26 815)	(23 272)	(14 333)
Charges financières		(2 517)	(2 564)	(1 633)
Produits financiers		24	983	269
Variation de la juste valeur du dérivé passif	13.2	(1 856)	637	(1 330)
Résultat financier	18	(4 349)	(944)	(2 694)
Résultat avant impôts		(31 164)	(24 216)	(17 026)
Charge d'impôts		-	-	-
Résultat net (perte)		(31,164)	(24 216)	(17 026)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>		(31 163)	(24 216)	(17 026)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		(1)	-	-
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)		118 282 679	174 839 276	543 074 353
Résultat de base par action (€/action)	20	(0,26)	(0,14)	(0,03)
Résultat dilué par action (€/action)	20	(0,26)	(0,14)	(0,03)

(montants en milliers d'euros)		31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
		12 mois	12 mois	12 mois
Résultat net (perte)		(31 164)	(24 216)	(17 026)
<i>Eléments non recyclables en résultat</i>				
Ecart actuariels		23	80	1
<i>Eléments recyclables en résultat</i>				
Ecart de conversion		-	48	(1)
Autres éléments du résultat global		23	128	
Résultat global (perte)		(31 141)	(24 089)	(17 026)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>		(31 140)	(24 089)	(17 026)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>			-	-

Etat de variation des capitaux propres consolidés

(montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	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		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		3 276	7 664	-	-	-	-	-	10 940	-	10 940
Augmentation de capital		3 391	16 814	-	-	-	-	-	20 205	-	20 205
Exercice BSA et BSPCE		373	369	-	-	-	-	-	742	-	742
Annulation des bons Kreos 2018		-	-	-	-	-	(47)	-	(47)	-	(47)
Actions Biophytis livrées à Negma		-	-	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		-	-	-	-	3 421	-	-	3 421	-	3 421
Frais relatifs aux augmentations de capital		-	(2 099)	-	-	-	-	-	(2 099)	-	(2 099)
Au 31 décembre 2021		27 191	27 781	(58 852)	(72)	8 942	897	(51)	5 835	(32)	5 803
Perte de la période		-	-	(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		18 638	(7 798)						10 840		10 840
Augmentation de capital									-		-
Exercice BSA et BSPCE		1 831	(1 823)						8		8
Mouvements nets des actions propres								30	30		30
Apurement du report à nouveau en primes			(19 748)	19 748					-		-
Paiements fondés sur des actions				(71)					(71)		(71)
Reprise des titres livrés à NEGMA						5 567			5 567		5 567
Au 31 décembre 2022		47 660	(1 588)	(63 312)	(25)	14 510	896	(21)	(1 880)	(32)	(1 912)
Résultat 2023		-	-	(17 026)	-	-	-	-	(17 026)	0	(17 026)
Autres éléments du résultat global		-	-	1	(1)	-	-	-	1	-	1
Résultat global		-		(17 025)	(1)	-	-	-	(17 026)	0	(17 026)
Conversion des obligations	11	16 772	(8 929)						7 843		7 843
Augmentation de capital	11	1 963	3 577						5 541		5 541
Exercice BSA et BSPCE	11	849	1 297						2 146		2 146
Réduction du capital	11	(65 163)		65 163							
Mouvements nets des actions propres								10	10		10
Gains et pertes nets relatif aux actions propres				(17)					(17)		(17)
Apurement du report à nouveau en primes	11		20 428	(20 428)							
Paiements fondés sur des actions	12.4					812			812		812
Autres variations impactant les capitaux propres				17					17		17
Frais relatifs aux augmentations de capital	11		(1 303)						(1 303)		(1 303)
Au 31 décembre 2023		2 081	13 483	(35 602)	(25)	15 322	896	(12)	(3 857)	(32)	(3 889)

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2021 12 mois	31/12/2022 12 mois	31/12/2023 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles				
Résultat net		(31 164)	(24 216)	(17 026)
Elimination des amortissements des immobilisations	4, 5	311	484	803
Dotations aux provisions, nettes des reprises	14, 15	39	(89)	(72)
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	12.4	3 422	5 567	812
Intérêts financiers bruts versés		562	1 853	1 022
Etalement de la perte différée	13.2	54	-	
Variation de la juste valeur du dérivé	13.2	1 856	(637)	1 330
Intérêts sur les comptes de placement		(4)		
Indemnités financières nets Negma	13.2	1 675	(1 000)	
Actualisation des avances	13.1	397	22	12
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	13.2	68	364	272
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		(22 785)	(17 652)	(12 847)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		1,010	(1 335)	(26)
(Augmentation) diminution des Autres actifs financiers non courants		(2)	-	14
(Augmentation) diminution des autres créances		1,297	(398)	1 670
Augmentation (diminution) des dettes fournisseurs et comptes rattachés		380	(665)	(1 328)
Augmentation (diminution) des dettes fiscales et sociales		(552)	(219)	(432)
Augmentation (diminution) des autres créditeurs et dettes diverses		(113)	(53)	50
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		(23,795)	(18 988)	(12 873)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement				
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	4, 5	(344)	(141)	(220)
Intérêts sur les comptes de placement		4		
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants & non courants (2)	7		110	
Diminution (augmentation) de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants		12 500	14	590
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		12 160	(17)	370
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement				
Augmentation de capital	11	16 584		5 541
Frais relatifs à l'augmentation de capital	11	(2 099)		(1 303)
Indemnités Negma net reçues	13.2	(1 675)	1 000	
Exercice de BSA et BSPCE		742	6	2 146
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	13.3	3 011	1 834	1 098
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt		(2 252)	(3 450)	
Encaissement/ Remboursement d'avances remboursables	13.1	400	4	
Remboursements d'avances remboursables		(279)	(224)	(220)
Encaissement de subventions			204	
Remboursements d'emprunts			(1 844)	(1 262)
Intérêts financiers bruts versés		(562)	(662)	(460)
Conversion ayant générée une sortie de trésorerie	13.2	(910)		
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	13.2	20 484	9 510	1 890
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	13.2	(3 550)		
Frais sur émission d'emprunts obligataires	13.2	(125)		(121)
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	13.3	(54)	(244)	(283)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		29 715	6 134	7 027
Incidences des variations des cours de devises		(1)	(3)	(9)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		18 079	(12 873)	(5 485)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		5 847	23 926	11 053
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		23 926	11 053	5 568

Notes aux états financiers consolidés

(Sauf indication contraire, les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros. Certains montants peuvent être arrondis à l'euro près 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.

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 états financiers consolidés de Biophytis au 31 décembre 2023, 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 8 avril 2024. Les comptes seront également soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale.

Note 2 : Evènements significatifs

2.1. Activité de recherche et développement

Au cours de l'exercice 2023, la Société a poursuivi le développement de ses principaux programmes au stade clinique et préclinique avec BIO101 (20-hydroxyecdysone), anciennement dénommé Sarconeos (BIO101).

2.1.1. Programme COVA dans les formes sévères de COVID-19

Biophytis a annoncé début février 2023 les résultats définitifs de son étude clinique de phase 2-3 COVA, tenant compte des données provenant de 54 patients recrutés dans la première partie de l'étude, parmi les 233 patients traités, qui étaient manquants dans l'analyse préliminaire publiée le 7 septembre 2022. L'analyse finale démontre que l'étude COVA a atteint son objectif principal, avec une réduction significative de 44% ($p=0,043$) du risque d'insuffisance respiratoire ou de décès précoce chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 sévère. De plus, BIO101 (20-hydroxyecdysone) présente un très bon profil de sécurité, avec une proportion plus faible de patients présentant des effets indésirables par rapport au placebo (57% vs 64%), en particulier une fréquence plus faible d'effets indésirables graves, principalement respiratoires (25% vs 31%). Les résultats détaillés de l'étude ont été présentés lors de la conférence de pneumologie de l'European Respiratory Society en mars 2023 à Estoril, Portugal, ainsi que lors de la conférence de l'American Thoracic Society à Washington DC, aux États Unis, en mai 2023.

Fort de ces résultats, la Société a entamé les démarches réglementaires pour permettre le déploiement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) auprès des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère et présentant un risque d'insuffisance respiratoire et de décès le plus rapidement possible. A cette fin, la Société a poursuivi une stratégie sur plusieurs plans :

- Demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe et une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) aux États-Unis. La Société a sollicité une réunion de pré-dépôt en vue de demander l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe auprès de l'EMA et en raison de l'urgence sanitaire aux USA auprès de la FDA. La société a annoncé le 16 août 2023 avoir

reçu les retours de la European Medicines Agency (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) avec la recommandation de solliciter les Avis Scientifiques des agences concernées sur le plan de développement clinique et réglementaire proposé jusqu'à l'AMM de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les formes sévères de COVID-19. Ces avis sont attendus au premier semestre 2024.

- Déposer des demandes de programmes d'accès précoce dans certains pays clés. En France cette demande a été faite au mois de mai. Le programme d'accès précoce en France sera mené en partenariat avec la société Intsel Chimos, laboratoire pharmaceutique exploitant basé à Saint-Cloud, France, et spécialisé dans l'importation, la mise à disposition et l'exploitation de médicaments innovants pour traiter les patients en impasse thérapeutique, atteints de maladies rares et/ou graves. Le 19 septembre, Biophytis a annoncé avoir reçu une réponse de la Haute Autorité de Santé (HAS) lui demandant de compléter le dossier en fournissant en particulier certains résultats d'études pharmaceutiques, en cours avec son partenaire industriel Sequens, ainsi que certaines données complémentaires et argumentations scientifiques relatives à l'étude clinique COVA de phase 2-3. Sur la base de ces divers éléments, il est prévu de redéposer la demande auprès de la HAS courant 2024 en fonction du retour de l'EMA sur la possibilité de demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Au Brésil, un programme d'accès anticipé avait déjà été approuvé en 2022 pour traiter les patients atteints de COVID-19 en phase critique dans les unités de soins intensifs (USI) mais il avait été suspendu dans l'attente des résultats de l'étude COVA. La réactivation de ce programme est en cours sur la base des résultats positifs obtenus.

Sur le plan préclinique, la Société a entamé fin 2023 un partenariat avec l'Université de Liège en vue de mener divers travaux de recherche, notamment dans le traitement de l'insuffisance respiratoire causée par le virus Influenza de la grippe. Etant donné son mode d'action original sur le système rénine-angiotensine, BIO101 (20-hydroxyecdysone) pourrait traiter les formes sévères des principales maladies respiratoires virales. Ces pathologies où les besoins médicaux sont largement non satisfaits représentent un potentiel significatif pour Biophytis.

2.1.2. Programme SARA dans la sarcopénie

En mai 2023, la Société a déposé le dossier de demande d'autorisation sur le portail Européen de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) pour lancer SARA-31, la première étude de phase 3 jamais lancée dans la sarcopénie. Une demande similaire a été déposée auprès de la FDA (Food and Drug Administration) début juillet pour démarrer cette étude aux Etats-Unis

Le lancement du programme de Phase 3 fait suite aux résultats encourageants obtenus avec l'étude de phase 2b SARA-INT et aux interactions avec les autorités de santé en 2022. Le 8 août 2023, Biophytis a annoncé avoir reçu un avis positif des autorités belges pour mener son programme SARA-31. Un avis positif de la FDA pour mener l'étude aux Etats-Unis a également été reçu et annoncé par la Société le 11 septembre 2023. Le démarrage effectif de l'étude est planifié en 2024 et dépendra de la conclusion d'accords de partenariat et des moyens financiers de la Société.

2.1.3. Programme MYODA dans la Myopathie de Duchenne

Lors de la Conférence Clinique et Scientifique organisée du 19 au 22 mars 2023 à Dallas, Texas, par la Muscular Dystrophy Association (MDA), la Société a partagé sous forme de poster de nouvelles informations concernant son projet MYODA dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD), pour lequel un plan de développement clinique est en préparation, et le potentiel thérapeutique de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les maladies neuromusculaires rares telles que l'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy or SMA), pour laquelle des résultats préclinique prometteurs ont été obtenus, en particulier en combinaison avec la thérapie génique.

2.2. Financement

Au cours de l'exercice, la Société a mis en œuvre plusieurs opérations de financement pour un montant brut total d'environ 8 millions d'euros, incluant des augmentations de capital, sur Euronext et sur le Nasdaq, ainsi qu'un recours limité à la ligne de financement sous forme d'obligations convertibles mise en place avec Atlas en 2021. En effet, les émissions d'obligations convertibles ont atteint 2 millions d'euros sur l'exercice, auxquels s'est ajouté un nouveau tirage de 4 millions d'euros effectué début 2024.

2.2.1. Augmentation de capital sous forme de placement privé sur Euronext

Le 11 mai 2023, la Société a annoncé un nouveau financement sous forme de placement privé auprès d'investisseurs professionnel combiné à une offre au public auprès d'investisseurs particuliers, pour un montant brut de 2,3 millions d'euros. L'opération a été mise en œuvre et réalisée en vertu des 2ème et 4ème résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 17 avril 2023. Un total de 103 717 811 actions nouvelles ordinaires, représentant 32% du capital social de la Société avant l'opération ont été émises au prix de 0,0222 euros par action, faisant apparaître une décote de 25% par rapport au prix moyen pondéré par les volumes de l'action Biophytis des 5 séances de Bourse précédant l'opération et représentant un montant nominal de 1 037 milliers d'euros et une prime d'émission totale de 1 265 milliers d'euros. L'admission des actions nouvelles sur Euronext Growth Paris sous le code ISIN FR0012816825 ALBPS est intervenue le 15 mai 2023 à l'ouverture du marché et ces actions sont assimilées aux actions existantes et portent jouissance immédiate

2.2.2. Augmentation de capital sous forme de placement privé (« registered direct offering ») sur le Nasdaq Capital Market

Le 19 juillet 2023, la Société a annoncé un placement direct enregistré pour un montant brut de 3,8 millions de dollars ou 3,4 millions d'euros. Cette transaction, clôturée le 21 juillet, a consisté en l'achat et la vente de 1 333 334 unités, chacune consistant en une (1) American Depositary Share ("ADS") ou un (1) bon de souscription préfinancé donnant droit à un (1) ADS (les « bons préfinancés »), et un (1) bon de souscription (le "bon de souscription ordinaire") donnant droit à une (1) ADS, à un prix d'achat de 2,85 \$ par unité comportant une ADS et 2,84 \$ par unité comportant un bon préfinancé. Chaque ADS représente le droit de recevoir cent actions ordinaires nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,01 € par action.

Les ADS et les bons préfinancés ont été offerts et vendus dans le cadre d'une offre directe enregistrée conformément à une déclaration d'enregistrement "shelf" sur le formulaire F-3 (dossier n° 333-271385) déposée auprès de la Securities and Exchange Commission des États-Unis (la "SEC") le 21 avril 2023 et déclarée effective par la SEC le 1^{er} mai 2023. Les bons de souscription ordinaires ont été émis dans le cadre d'un placement privé simultané.

Le prix d'émission des actions ordinaires sous-jacentes aux ADS a représenté une prime de 2% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes (VWAP) des actions ordinaires de la Société sur le marché Euronext Growth Paris pendant les 15 séances de bourse précédant la détermination du prix d'émission en date du 18 juillet 2023 et une décote de 21% par rapport au VWAP en incluant 23% de la valeur théorique d'un bon de souscription, dont la valeur par bon de souscription était de 0,013 €.

L'émission des 50 500 000 actions nouvelles ordinaires sous-jacentes aux ADS a entraîné une augmentation de capital immédiate de 1 278 milliers d'euros, prime d'émission incluse.

Chaque bon préfinancé, donnant droit à une (1) ADS, a été souscrit au prix de 2,84 \$ et leur prix d'exercice s'élevait à 0,01 euro par ADS, soit un montant total reçu par la Société de 2 090 milliers d'euros comptabilisé en capitaux propres. L'ensemble des bons préfinancés, représentent 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, a été exercé au cours de l'exercice. Les bons de souscription ordinaires, représentant 133 333 400 nouvelles actions ordinaires nouvelles potentielles supplémentaires, ont un prix d'exercice de 2,67€ par ADS. Ils sont exerçables dès leur émission et expireront trois ans après leur émission. Au 31 décembre 2023, aucun bon de souscription ordinaire n'a encore été exercé.

Les impacts comptables de cette transaction sont présentés à la note 11.

2.2.3. Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription sur Euronext

Le 20 novembre 2023, la Société a annoncé le succès de de son augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (DPS) par émission de 210 733 954 Actions à Bons de Souscription d'Actions Remboursables (ABSAR), dont le montant, prime d'émission incluse, s'élève à environ 1,96 M€. Le prix d'émission des ABSAR était de 0,0093 euros.

Les BSAR attachés à chaque action nouvelle ont été admis sur une ligne de cotation distincte sous le code ISIN : FR001400LN79. Ils pourront être exercés à tout moment jusqu'au 31 décembre 2026, un (1) BSAR

donnant le droit de souscrire une (1) action ordinaire nouvelle moyennant le versement d'un prix d'exercice de 0,012 euro. Au 31 décembre 2023, 2 477 006 BSAR ont été exercés.

Les impacts comptables de cette transaction sont présentés à la note 11.

2.2.4. Emissions d'obligations convertibles

Les opérations de financement présentées ci-dessus ont permis à Biophytis de limiter le recours au financement obligataire dans le cadre du contrat d'émission d'obligations convertibles avec Atlas. Ce contrat 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) en huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune.

Sur le premier semestre 2023, la Société a émis 80 ORNANE (deuxième moitié de la troisième tranche) pour un montant net total de 1,9 millions d'euros, et au 31 décembre 2023, la dette obligataire s'établit à 1,45 millions d'euros correspondant à 58 ORNANE.

Fin 2023, la Société a également annoncé l'émission de la quatrième tranche de 160 ORNANE, dont la première moitié a été effectivement encaissée début janvier 2024 et la deuxième moitié a été émise en février 2024. Le montant net reçu s'établit à 3,8 millions d'euros. A la date d'arrêt de ces états financiers et compte tenu des modalités et de la date d'expiration de l'accord ATLAS au 14 juin 2024, la Société a la capacité d'émettre au maximum deux tranches supplémentaires pour un montant total de 8 millions d'euros.

2.3. Événements postérieurs à la clôture de l'exercice

2.3.1. Emission et conversion d'obligations convertibles

En deux étapes en janvier et février 2024, la Société a émis la quatrième tranche d'obligations convertibles dans le cadre du contrat signé avec ATLAS, recevant ainsi un montant net de 3,8 millions d'euros.

Depuis le 31 décembre 2023, la société Société a procédé, à la demande d'ATLAS, à la conversion de 50 obligations convertibles dans le cadre de la tranche 3 du contrat ATLAS 2021 pour un montant total de 1,250 millions d'euros. Les opérations ont donné lieu à la création de 363,588,122 actions nouvelles de la société. A l'issue de ces conversions et compte tenu du tirage de la Tranche 4 du Contrat Atlas 2021, le montant nominal de la dette obligataire résiduelle vis-à-vis d'Atlas s'élève à 4 200 millions d'euros.

2.3.2. Regroupement d'actions

Le 15 mars 2024, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un regroupement d'action, qui se traduira par l'attribution de 1 action nouvelle ordinaire à émettre d'une valeur nominale de 0,80 euro (les « Actions Nouvelles ») contre 400 actions anciennes ordinaires d'une valeur nominale de 0,002 euro chacune (les « Actions Anciennes ») et par la division par 400 du nombre d'actions composant le capital social de la Société. La période de regroupement de 30 jours se déroulera du 2 avril 2024 au 3 mai 2024 (inclus). A l'issue de cette période soit le 3 mai 2024, les actions anciennes (ISIN FR0012816825) seront radiées de la cote sur le marché Euronext Growth et la cotation des actions nouvelles (ISIN FR001400OLP5) débutera. Le montant du capital sera inchangé à l'issue de l'opération et cette opération sera sans impact sur la valeur globale des titres Biophytis détenus en portefeuille par les actionnaires, exception faite des rompus.

2.3.3. Nouveau programme OBA dans l'obésité

La Société a annoncé le 8 avril 2024 le lancement d'un nouveau programme de développement clinique nommé OBA, avec BIO101 (20-hydroxyecdysone) comme traitement potentiel de l'obésité en association avec les agonistes du récepteur au GLP-1. Le traitement de l'obésité peut entraîner une perte de masse et de fonction musculaires, notamment à la suite d'un régime associé aux agonistes du récepteur au GLP-1 récemment introduits. BIO101 (20-hydroxyecdysone) est le premier activateur du récepteur MAS, administré quotidiennement par voie orale, qui a démontré des effets métaboliques sur les muscles et la masse grasse dans des études précliniques sur l'obésité. Ces effets bénéfiques de BIO101 (20-hydroxyecdysone) se traduisent par une amélioration de la mobilité et de la force musculaire chez les patients obèses sarcopéniques, comme l'a montré l'étude de phase 2 SARA-INT. De plus, la molécule 20-hydroxyecdysone a déjà été testée chez des patients obèses lors d'un régime hypocalorique dans l'étude Quinolia, montrant des effets prometteurs sur la force musculaire et la perte de masse grasse. La Société prévoit de démarrer l'étude clinique de phase

2 OBA mi-2024, après obtention des autorisations réglementaires, et les premiers patients devraient être traités au cours du second semestre 2024. BIO101 (20-hydroxyecdysone) sera évalué chez des patients obèses traités par GLP-1 RA et suivant un régime hypocalorique. Les premiers résultats d'efficacité devraient être disponibles dès 2025.

Note 3 : Principes, règles et méthodes comptables

3.1. 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

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2023 ont été établis suivant les normes comptables internationales édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board), en conformité avec les normes internationales telles que publiées par l'IASB au 31 décembre 2023, ainsi qu'avec les normes internationales telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2023.

Le référentiel adopté par la Commission européenne est consultable sur le site internet suivant : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3AI26040>

Les principes et méthodes comptables appliqués pour les comptes consolidés au 31 décembre 2023 sont identiques à ceux utilisés dans les comptes consolidés au 31 décembre 2022, et prennent en compte les normes, amendements et interprétations IFRS tels qu'adoptés par l'Union européenne et l'IASB, d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023 (et qui n'avaient pas été appliqués par anticipation par le Groupe), à savoir :

Norme	Libellé
IFRS 17 et amendements à IFRS 17	Contrat d'assurance y compris amendements publiés le 25/06/20. Première application d'IFRS 17 et d'IFRS 9 – Information comparative
Amendements à IAS 8	Définition des estimations comptables
Amendements à IAS 1 et au Practice Statement 2	Informations à fournir sur les méthodes comptables
Amendements à IAS 12	Impôts différés rattachés à des actifs et passifs issus d'une même transaction
Amendements à IAS 12	Réforme fiscale internationale – Modèle de règles du Pilier 2

L'application de ces normes, amendements et interprétations n'a pas d'effets significatifs sur les états financiers consolidés du Groupe. Il est précisé que la Société n'est pas concerné par l'amendement à IAS 12 présenté ci-dessus.

Par ailleurs, les autres normes, amendements ou interprétations publiées respectivement par l'IASB et l'IFRIC (International Financial Reporting Interpretations Committee) et adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2023 mais dont l'application obligatoire est postérieure à l'exercice ouvert le 1er janvier 2023 n'ont pas été appliqués par anticipation par le Groupe : amendements à IFRS 16 (passif de location relatif à une cession-bail), amendements à IAS 1 (classement des passifs en courant et non-courant) et amendements à IAS 21 (absence d'échangeabilité).

Continuité d'exploitation

Les états financiers de la Société au 31 décembre 2023 ont été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation. Ainsi, ils n'incluent aucun ajustement lié au montant ou au classement des actifs et passifs qui

pourraient être nécessaires si la Société n'était pas capable de poursuivre ses activités selon le principe de la continuité d'exploitation.

Nous estimons que les ressources financières existantes, constituées de trésorerie et équivalents de trésorerie de 5,6 millions d'euros au 31 décembre 2023 complétées par le recours éventuel à la ligne de financement ORNANE mise en place avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 »), qui pourrait donner lieu à un financement complémentaire de 8 millions d'euros (soit 2 tranches de 4 millions d'euros), en plus du tirage de 4 millions d'euros effectué début 2024, permettent de financer les opérations courantes jusqu'au premier trimestre 2025. Toutefois, cette estimation repose sur des hypothèses qui peuvent s'avérer erronées, et la Société pourrait utiliser ses ressources en capital plus tôt que prévu actuellement. À la date d'arrêté de ces états financiers, la trésorerie disponible et la ligne de financement ORNANE permettent de soutenir le plan opérationnel de la Société jusqu'au début de l'année 2025 mais ces ressources ne devraient pas être suffisantes pour financer l'activité au cours des 12 prochains mois. Il existe donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité et, par conséquent, la Société pourrait être incapable de réaliser ses actifs et de s'acquitter de ses passifs dans le cours normal de ses activités.

Nous avons l'intention de rechercher des capitaux supplémentaires pour poursuivre nos activités précliniques et cliniques, obtenir les autorisations réglementaires et commercialiser nos candidats médicaments. Notamment en 2024, nous pourrions réaliser des opérations de financement en fonds propres sur Euronext Growth ou le Nasdaq, conclure de nouveaux accords de financement par emprunt ou conclure des accords de partenariat ou de licence pour nos programmes de R&D qui pourraient fournir des ressources financières supplémentaires non dilutives ou réduire nos coûts.

La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir le financement nécessaire pour répondre à ses besoins ou d'obtenir des fonds à des conditions attractives, notamment en raison de perturbations des marchés financiers mondiaux résultant de l'instabilité géopolitique, des conditions macroéconomiques, des crises sanitaires mondiales, ou d'autres facteurs.

Si la Société ne parvient pas à atteindre ses objectifs de financement, elle pourrait être amenée à réduire ses activités, notamment en retardant ou en réduisant l'étendue de ses efforts de recherche et de développement, ou à obtenir des financements par le biais d'accords de collaboration ou d'autres accords, qui pourraient obliger la Société à renoncer à des droits sur ses produits candidats, que la Société pourrait autrement chercher à développer ou à commercialiser de manière indépendante.

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.

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

- La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions, incluant les bons de souscriptions d'actions (« BSA »), les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») et les actions gratuites (« AGA ») attribués à des salariés, dirigeants administrateurs et prestataires externes. Elle 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 12.

- 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 de BSA au profit de Kreos est basée sur le modèle de Black& Scholes. Ce modèle prend en entrée des variables observables telles que la Valeur des actions de la société et le taux d'intérêt sans risqué, mais aussi des variables non observables telles que la volatilité du prix de l'action. 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. L'obligation convertible est valorisée en utilisant le modèle "One-factor equity convertible model". Ce modèle prend en entrée des variables observables telles que la Valeur des actions de la société et le taux d'intérêt sans risque, mais aussi des variables non observables telles que la volatilité du prix de l'action et le spread de crédit de l'entreprise. La juste valeur de la composante dette des obligations convertibles a été déterminée par l'actualisation des flux futurs à un taux de marché (taux sans risque observable + spread de crédit de l'entreprise non observable). Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées à la Note 13.2. La juste valeur de l'option de conversion est déduite par soustraction de la juste valeur de l'obligation convertible de la juste valeur de la composante dette. Le spread de crédit a été déterminé en égalisant la somme des justes valeur des instruments (BSA et Obligation convertible) à la date d'émission au montant du cash reçu.
- La détermination de la juste valeur des obligations convertibles en actions ordinaires et/ou remboursables en numéraire à Negma et Atlas. Elle est basée sur le modèle binomial de valorisation d'option et sur le modèle Longstaff Schwartz, respectivement, qui prennent en compte des variables non observables telles que la volatilité de l'action et le spread de crédit de l'émetteur. 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. Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en Note 13.2.
- La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus dans les comptes. Elle nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale. Les principes comptables appliqués par la Société en termes de reconnaissance des impôts différés actif sont précisés en Note 3.19.

3.2. Périmètre et méthode de consolidation

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes au 31 décembre 2023 :

Biophytis,

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

La Société ayant le contrôle sur ses deux filiales, ces dernières sont consolidées en intégration globale.

Les sociétés du groupe clôturent leurs comptes le 31 décembre de chaque année. 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.

3.3. 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.

3.3.1. Comptabilisation des transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de chaque entité 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.

3.3.2. 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 en autres éléments du résultat global et stockés dans les capitaux propres en « réserve de conversion ».

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

TAUX DE CHANGE (devise pour 1 €)	Taux de clôture		Taux moyen	
	31/12/2022	31/12/2023	2022	2023
BRL	5,6386	5,36	5,4399	5,40
USD	1,0666	1,11	1,0530	1,08

3.4. Immobilisations incorporelles

3.4.1. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche 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 conformément à IAS 38 :

- 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.

3.4.2. 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.

3.4.3. 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
<i>Metabrain</i>	19 ans
<i>Iris Pharma</i>	20 ans
<i>Stanislas Veillet (BIO101)</i>	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 indice de perte de valeur est identifié. L'examen d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs, dont les principaux sont des indicateurs relatifs au développement du portefeuille de recherche et développement, à la pharmacovigilance, aux litiges relatifs aux brevets et à l'arrivée de produits concurrents, est effectué à chaque date d'arrêt. S'il existe une indication interne ou externe de perte de valeur, Biophytis évalue la valeur recouvrable de l'actif. Le test consiste à comparer la valeur nette comptable de ces actifs avec leur valeur recouvrable. Lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée pour la différence.

3.5. 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 :

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.

3.6. 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.

Les droits d'utilisation sont amortis linéairement sur la durée de location.

3.7. Valeur recouvrable des actifs non courants

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.

3.8. Actifs financiers

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.

3.8.1. 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. 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.

3.8.2. 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.

3.8.3. 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.

3.9. 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 ».

3.10. Juste valeur des instruments financiers

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

Les obligations convertibles émises ont été évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat conformément à la norme IFRS 9 et les frais liés, le cas échéant, sont directement enregistrés en charges financière.

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 13.2), qui sont classés en niveau 3.

3.11. Contrat de liquidité

Dans le cadre de sa cotation sur le marché 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 en prenant 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 ».

Le traitement comptable relatif au contrat de liquidité est présenté à la note 11.

3.12. Subventions publiques

3.12.1. Avances remboursables

La Société bénéficie d'avances remboursables. Le détail de ces aides est fourni en Note 13.1.

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.

3.12.2. 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.

3.12.3. 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.

3.13. 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.

3.14. 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.

3.15. 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 12.

3.16. 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.

3.17. Provisions

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

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

3.18. Emprunts

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

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

3.18.1. 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 ».

Le traitement comptable des obligations non convertibles et des obligations convertibles émises par la Société est détaillé en Note 13.2.

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

La Société a émis des obligations non convertibles et des obligations convertibles au bénéfice de Kreos. 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. Il comprend également une composante relative aux obligations non convertibles évaluée au coût amorti.

La Société a par ailleurs émis au bénéfice d'ATLAS des obligations convertibles en actions ordinaires, avec des bons de souscription attachés. 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.

Le traitement comptable de ces instruments financiers hybrides est détaillé à la Note 13.2.

3.19. Impôts sur les sociétés

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

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

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

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.

3.20. 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.

3.21. 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 4 : Immobilisations incorporelles

(montants en milliers d'euros)	Brevets	Logiciels	Total
VALEURS BRUTES			
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
Acquisition	180	-	180
Cession	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2023	3 920	32	3 952
AMORTISSEMENTS			
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
Augmentation	198	-	198
Diminution	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2023	1 283	32	1 315
VALEURS NETTES COMPTABLES			
Au 31 décembre 2021	2 757	-	2 757
Au 31 décembre 2022	2 655	-	2 655
Au 31 décembre 2023	2 637	0	2 637

La Société n'a pas identifié d'indices de perte de valeur la conduisant à réaliser des tests de dépréciation au 31 décembre 2023 en application de la norme IAS 36.

La Société codétient 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 2023 s'élève à 1 620 milliers d'euros (1 440 milliers d'euros au 31 décembre 2022) et sont amortis sur une durée de 19 ans. Sur ce montant, 270 milliers d'euros en 2021, 90 milliers d'euros en 2022, et 180 milliers d'euros en 2023, ont été versés en numéraire sous forme de rémunération.

Note 5 : 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 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
Acquisition	104		2	9		115
Cession		(181)			(500)	(681)
Impact de change			2	1		3
Etat de la situation financière au 31 décembre 2023	431	271	147	137	822	985
AMORTISSEMENTS						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	250	181	106	75	56	668
Augmentation	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
Augmentation	77	51	12	21	223	384
Diminution		(177)			(500)	(677)
Impact de change						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2023	354	85	124	107	-	671
VALEURS NETTES COMPTABLES						
Au 31 décembre 2021	90	-	8	21	444	563
Au 31 décembre 2022	49	241	31	41	223	585
Au 31 décembre 2023	76	186	23	30	-	315

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2023.

Les droits d'utilisation relatifs aux constructions correspondent au loyer des locaux parisiens de la Société payé à Sorbonne Université. Le contrat est conclu sur une base annuelle et a été renouvelé au mois de décembre 2023 pour un an. Ce contrat étant inférieur à un an, le droit d'utilisation n'a pas été reconnu dans les comptes consolidés conformément à IFRS 16.18.

Note 6 : Autres actifs financiers non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Contrat de liquidité – solde en espèces	38	26
Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles (« Kreos contrat 2018 »)	126	135
Dépôt de garantie relatif au contrat de prêt « Kreos contrat 2021 » (cf. Note 12.2.3)	-	-
Autres dépôts de garantie	9	-
Total autres actifs financiers non courants	173	158

Note 7 : Autres actifs financiers courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Retenues dans le cadre du préfinancement du CIR par Neftys (cf. Note 13.3)	590	368
Dépôts à terme	-	-
Total autres actifs financiers courants	590	368

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

Note 8 : Autres créances et charges constatées d'avance

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Crédit d'impôt recherche	3 904	1 555
Taxe sur la valeur ajoutée	956	886
Charges constatées d'avance	1 574	133
Fournisseurs - acomptes versés et fournisseurs débiteurs	488	297
Divers	12	44
Total autres créances et charges constatées d'avance	6 934	2 916

Le poste « crédit d'impôt recherche (CIR) » correspond à la créance de CIR français relative à l'exercice 2023, qui a fait l'objet d'une cession de créance auprès de la société Neftys, dans le cadre du préfinancement du CIR (voir Note 13.3). Conformément à la norme IAS 20, le CIR au titre de l'exercice 2023 a été présenté en diminution des frais de recherche et développement. La créance de CIR est récupérable de façon anticipée l'année suivant celle de sa constatation, en l'absence de résultat taxable.

Note 9 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Trésorerie	6 060	2 857
Équivalents de trésorerie	4 993	2 710
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	11 053	5 567

Les équivalents de trésorerie correspondent à des dépôts à terme répondant aux dispositions d'IAS 7.6 et IAS 7.7, à savoir des placements à court terme, liquides et rapidement mobilisables.

Note 10 : 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 2022 et au 31 décembre 2023, respectivement :

(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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2023		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)	158	158		158
Autres créances (hors charges constatées d'avance)				
Actifs financiers courants (hors pertes différées)	0	0		0
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 567	5 567	5 567	
Total actifs	5 725	5 725	5 567	158
Dettes financières non courantes	(3 247)	(3 266)		(3 247)
Dérivés passifs non courants				
Dettes financières courantes	(5 023)	(4 117)	(2 207)	(2 816)
Dérivés passifs courants				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(5 392)	(5 392)		(5 392)
Dettes fiscales et sociales	(1 348)	(1 348)		(1 348)
Autre créditeurs et dettes diverses	((838))	(838)		(838)
Total passifs	(15 849)	(14 961)	(2 207)	(12 754)

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 2022 et au 31 décembre 2023 :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022		31/12/2023	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Dérivés passifs	-	1 312		12
Passifs évalués à la juste valeur : emprunts obligataires	-	637		(1 330)
Passifs évalués au coût amorti : emprunts obligataires non convertibles et composante dette de l'emprunt obligataire convertibles	(1 597)	-	1 364	
Passifs évalués au coût amorti : avances	(29)	-	29	

Note 11 : Capital et primes

Le capital au 31 décembre 2023 s'élève à 2 080 964,81 euros et est composé de 1 040 482 402 actions d'une valeur nominale de 0,002 euros, entièrement libérées.

Le Conseil d'Administration du 17 avril 2023 a décidé d'une première réduction de capital motivée par des pertes d'un montant total de 59,2 millions d'euros par réduction de la valeur nominale de l'action de 0,20€ à 0,01€, par imputation sur le report à nouveau. En date du 19 octobre 2023, le directeur général, agissant sur délégation du conseil d'administration du 27 septembre 2023, a décidé d'une seconde réduction de capital motivée par des pertes d'un montant total de 6 millions d'euros par réduction de la valeur nominale de l'action de 0,01€ à 0,002€, par imputation sur le report à nouveau.

Au cours de l'exercice 2023, le capital a évolué comme suit :

	Nombre d'action	Montant nominal (en millier d'euros)
Capital au 31 décembre 2022	238 297 642	47 660
Placement privé du 11 mai 2023 (1)	103 717 811	1 037
Placement privé du 18 juillet 2023 (2)	50 500 000	505
Exercice de bons de souscription d'action préfinancés (2)	82 833 400	828
Augmentation de capital du 20 novembre 2023 (3)	210 733 955	421
Conversion d'obligations convertibles (4)	350 334 130	16 772
Exercice de bons de souscription d'actions (5)	2 486 504	5
Acquisition définitive d'actions gratuites	1 578 960	16
Impact total de la réduction du nominal		-65 163
Capital au 31 décembre 2023	1 040 482 402	2 081

(1) Augmentation de capital par voie de placement privé combinée à une offre au public, d'un montant net de 1 963 milliers d'euros, (dont 339 milliers d'euros de frais d'augmentation de capital) par l'émission de 103 717 811 actions nouvelles ordinaires d'un montant nominal de 0,01 euro. Cette opération représente une augmentation de capital de 1 037 milliers d'euros et une prime d'émission de 926 milliers d'euros.

(2) Augmentation de capital par voie de placement direct enregistré pour un montant brut de 3,8 millions de dollars ou 3,4 millions d'euros. Cette transaction a consisté en l'achat et la vente de 1 333 334 unités, chacune consistant en une (1) American Depositary Share ("ADS") ou un (1) bon de souscription préfinancé donnant droit à un (1) ADS (les « bons préfinancés »), et un (1) bon de souscription (le "bon de souscription ordinaire") donnant droit à une (1) ADS, à un prix d'achat de 2,85 \$ par unité comportant une ADS et 2,84 \$ par unité comportant un bon préfinancé. Chaque ADS représentait le droit de recevoir cent actions ordinaires nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,01 € par action. L'émission des 50 500 000

actions nouvelles ordinaires sous-jacentes aux ADS a entraîné une augmentation de capital de 505 milliers d'euros et une prime d'émission de 773 milliers d'euros. L'ensemble des bons préfinancés, représentant 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, a été exercé au cours de l'exercice, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal de 828 milliers d'euros. Les frais liés à l'opération ont été imputés sur les capitaux propres (déduction de la prime d'émission).

- (3) Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires par émission de 210 733 954 Actions à Bons de Souscription d'Actions Remboursables (ABSAR), dont le montant, prime d'émission incluse, s'élève à environ 1,96 million d'euros, soit une augmentation de capital en numéraire de 421 milliers d'euros assortie d'une prime d'émission de 1 538 milliers d'euros.
- (4) 250 obligations détenues par Atlas Capital ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 350 334 130 actions, représentant une augmentation de capital de 16 772 milliers d'euros et une prime d'émission de (10 522) milliers d'euros (sur la base de la juste valeur des actions émises à la date de conversion).
- (5) À la suite de l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 5 milliers euros par l'émission de 2 486 504 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de 26 milliers d'euros.
- (6) 1 578 960 actions gratuites ont été définitivement acquises sur l'exercice, entraînant une augmentation du capital de 16 milliers d'euros.

Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Invest Securities, la Société détenait 1 674 279 actions propres au 31 décembre 2023, valorisées à hauteur de 9 milliers d'euros et comptabilisées en déduction des capitaux propres. La part non investie du contrat de liquidité est comptabilisée en Valeurs mobilières de placement et trésorerie pour un montant de 26 milliers d'euros au 31 décembre 2023 contre 38 milliers d'euros au 31 décembre 2022.

Prime d'émission

L'Assemblée Générale du 17 avril 2023 a décidé d'augmenter le compte « prime d'émission » d'un montant de 19 748 milliers d'euros, par contrepartie du compte « report à nouveau ».

Note 12 : Bons de souscriptions d'actions, bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise et attributions gratuites d'actions

12.1 Bons de souscription d'actions

L'évolution du nombre de bons en circulation sur les exercices 2022 et 2023 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2022	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs		
BSA ₂₀₁₈	10/09/2018	442 477				442 477	442 477
BSA ₂₀₂₀	07/04/2020	2 492 871	-	(22 902)	-	2 469 969	2 469 969
BSA ₂₀₂₁	17/06/2022	-	398 476	-	-	398 476	398 476
Total		2 935 348	398 476	(22 902)	-	3 310 922	3 310 922

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2023	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2022	Attribués	Exercés	Caducs		
BSA ₂₀₁₈	10/09/2018	442 477	-	-	-	442 477	442 477
BSA ₂₀₂₀	07/04/2020	2 469 969	-	(9 498)	-	2 460 471	2 460 471
BSA ₂₀₂₁	17/06/2022	398 476	-	-	-	398 476	398 476
BSA ₂₀₂₂	14/04/2023		927 223	-	-	927 233	927 223
Bons préfinancés ₂₀	18/07/2023		828 334	(828 334)	-	-	-
²³⁻⁰⁷ BSA ₂₀₂₃₋₀₇	18/07/2023		1 333 334	-	-	1 333 334	133 333 400
BSAR ₂₀₂₃₋₁₁	17/11/2023		210 733 954	(2 477 006)	-	208 256 948	208 256 948
Total		3 310 922	213 822 845	(3 314 896)	-	213 818 929	345 818 937

Le 17 juin 2022, la Société a attribué 398 476 BSA₂₀₂₁ à ses administrateurs donnant droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 euro). Le prix d'émission est de 0,0048 euro et le prix d'exercice de 0,0967 euro. La période d'exercice BSA₂₀₂₁ se divise en 3 tranches : 1/3 des BSA sont exerçables immédiatement, 1/3 des BSA sont exerçables 1 an après la date d'attribution et 1/3 des BSA sont exerçables 2 ans après la date d'attribution. Aucune condition de présence n'est attachée aux BSA₂₀₂₁.

Le 14 avril 2023, la Société a attribué 927 333 BSA₂₀₂₂ à ses administrateurs donnant droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 euro). Le prix d'émission est de 0,0027 euro et le prix d'exercice de 0,0544 euro. La période d'exercice BSA₂₀₂₂ se divise en 3 tranches : 1/3 des BSA sont exerçables immédiatement, 1/3 des BSA sont exerçables 1 an après la date d'attribution et 1/3 des BSA sont exerçables 2 ans après la date d'attribution. Aucune condition de présence n'est attachée aux BSA₂₀₂₂.

Dans le cadre du placement direct enregistré de juillet 2023, la Société a émis 828 334 bons préfinancés représentant 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, qui ont été exercés au cours de l'exercice. La Société a également émis 1 333 334 bons de souscription ordinaires (les « BSA₂₀₂₃₋₀₇ »), permettant de souscrire à des American Depositary Shares (ADS) à un prix d'exercice de 2,67€ par ADS représentant 133 333 400 nouvelles actions ordinaires nouvelles potentielles supplémentaires. Ces BSA sont exerçables immédiatement et expireront trois ans après leur émission soit le 21 juillet 2026. Au 31 décembre 2023, aucun bon de souscription ordinaire n'a encore été exercé.

Dans le cadre de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, la Société a émis 210 733 954 Bons de Souscription d'Actions Remboursables (les « BSAR₂₀₂₃ »). Chaque BSAR pourra être exercé à tout moment jusqu'au 31 décembre 2026 et donnera le droit de souscrire une action ordinaire nouvelle moyennant le versement d'un prix d'exercice de 0,012 euro. Au 31 décembre 2023, 2 477 006 BSAR ont été exercés.

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

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

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur les exercices 2022 et 2023 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	
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017	-	-	-	-	-
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017	-	-	-	-	-
BSPCE ₂₀₁₉₋₁	03/04/2020	875 673		(2 152)	(42 223)	831 298
BSPCE ₂₀₁₉₋₂	03/04/2020	594 545			(4 303)	590 542
BSPCE ₂₀₂₀₋₁	22/12/2020	725 250			(84 447)	640 803
BSPCE ₂₀₂₀₋₂	22/12/2020	362 625			(8 607)	354 018
BSPCE ₂₀₂₁₋₁	15/09/2021	2 873 769			(292 376)	2 581 393
BSPCE ₂₀₂₁₋₂	15/09/2021	1 436 885			(146 188)	1 290 697
Total		6 868 747		(2 152)	(578 144)	6 288 451

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nb maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2022	Attribués	Exercés	Caducs	
BSPCE ₂₀₁₉₋₁	04/03/2020	831,298	-	-	(76,470)	754 828
BSPCE ₂₀₁₉₋₂	04/03/2020	590,542	-	-	(38,235)	552 307
BSPCE ₂₀₂₀₋₁	12/22/2020	640,803	-	-	(155,810)	484 993
BSPCE ₂₀₂₀₋₂	12/22/2020	354 018	-	-	(78,280)	275 738
BSPCE ₂₀₂₁₋₁	9/15/2021	2,581,393	-	-	(591,386)	1 990 007
BSPCE ₂₀₂₁₋₂	9/15/2021	1,290,697	-	-	(295,693)	995 004
TOTAL		6 288 451	-	-	(1,235,874)	5,052,877

La période d'acquisition des droits des plans de BSPCE 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

Les caractéristiques retenues pour la valorisation des BSPCE émis en 2022 et 2023 sont les suivantes :

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

12.3. Attribution gratuite d'actions (« AGA »)

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total d'actions gratuites attribuées	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black& Scholes) (en milliers d'euros)
AGA ₂₀₂₁₋₂	25/04/2021	1 591 334	N/A	N/A	N/A	N/A	271
AGA ₂₀₂₂	14/04/2023	18 904 158	N/A	N/A	N/A	N/A	775
Total		20 495 492					1 046

L'évolution du nombre d'AGA en cours d'acquisition sur les exercices 2022 et 2023 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites en cours d'acquisition					Nombre maximum d'actions pouvant être acquises
		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

Type	Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites en cours d'acquisition					Nombre maximum d'actions pouvant être acquises
		31/12/2022	Attribués	Acquis	Caducs	31/12/2023	
AGA ₂₀₂₁₋₂	25/04/2021	1 591 334	-	(1 578 960)	(12 374)	-	-
AGA ₂₀₂₂	14/04/2023	-	18 904 158	-	(19 455)	18 884 703	18 884 703
Total		1 591 334	18 904 158	(1 578 960)	(12 374)	18 884 703	18 884 703

Le 14 avril 2023, la Société a attribué 18 904 158 AGA₂₀₂₂ permettant aux bénéficiaires de recevoir gratuitement une action ordinaire de la Société. Les AGA₂₀₂₂ étant soumises à une condition de présence d'un an puis à un an de période de conservation, 19 455 AGA₂₀₂₂ ont été annulées au cours de l'exercice en raison du départ de salariés.

12.4. Charges liées aux paiements fondés sur des actions comptabilisées aux 31 décembre 2022 et 31 décembre 2023

en milliers d'euros	31/12/2022				31/12/2023			
	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de la période	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	17	-	17	17	17	17		17
BSA ₂₀₂₂					12		12	12
BSPCE ₂₀₁₉₋₁	640	570	74	644	640	644		644
BSPCE ₂₀₁₉₋₂	320	113	98	212	320	212	65	277
BSPCE ₂₀₂₀₋₁	218	341	97	437	437	437		437
BSPCE ₂₀₂₀₋₂	435	43	58	101	435	101	23	124
BSPCE ₂₀₂₁₋₁	838	339	209	548	838	548		548
BSPCE ₂₀₂₁₋₂	419	169	251	420	419	420	73	493
AGA ₂₀₂₀₋₁	2 311	1 184	1 117	2 301	2 301	2 311		2 301
AGA ₂₀₂₁₋₁	4 936	1 447	3 460	4 936	4 907	4 936		4 907
AGA ₂₀₂₁₋₂	271	-	186	186	271	186	86	271
AGA ₂₀₂₂	-	-	-	-	775	-	553	553
Sous-Total			5 667				812	
Contribution sociale ⁽¹⁾			171				14	
Total			5 738				826	

- (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 16.2), s'élevait à 14 milliers d'euros au 31 décembre 2023.

Note 13 : Emprunts et dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Avances remboursables	664	686
Emprunts obligataires non convertibles	1 721	454
Emprunts obligataires convertibles	1 792	1 971
Dettes sur obligations locatives non courantes	190	136
Dettes financières non courantes	4 367	3 247
Dérivés passifs non courants	-	-
(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Avances remboursables	418	196
Emprunts obligataires non convertibles	1 017	1 259
Emprunts obligataires convertibles	6 462	2 207
Dettes relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	2 035	1 213
Dettes sur obligations locatives courantes	280	54
Intérêts courus à payer		94
Dettes financières courantes	10 213	5 023
Dérivés passifs courants	13	1

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	Non courant	
		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
Dettes 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)	31/12/2023	Non courant	
		Courant < 1 an	De 1 à 5 ans > 5 ans
Avances remboursables	882	196	686
Emprunts obligataires non convertibles	1 714	1 259	454
Emprunts obligataires convertibles	4 178	2 207	1 971
Dettes sur obligations locatives	190	54	136
Dettes relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	1 213	1 213	-
Intérêts courus à payer	94	94	-
Total dettes financières	8 270	5 023	3 247
Dérivés passifs	1	-	-

13.1. 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 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
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	-	(220)	-	-	(220)
Subventions	-	-	-	-	-
Charges financières	-	6	10	10	19
Autres	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2023	-	110	391	381	882

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	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2023	-	110	391	381	882
Part à moins d'un an	-	110	48	38	196
Part d'un an à 5 ans	-	-	343	343	686
Part à plus de 5 ans	-	-	-	-	-

- **Avance remboursable BPI France – projet « BIO 101 »**

Dans le cadre d'un contrat signé avec BPI France le 28 novembre 2016, la Société a perçu une avance récupérable de 1 100 milliers d'euros versée en plusieurs tranches et ne portant pas intérêt en vue de la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour le traitement de l'obésité sarcopénique ». En conséquence de la réussite du projet, la Société rembourse cette avance à hauteur de 55 milliers d'euros par trimestre jusqu'au 30 juin 2024.

- **Accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 »**

Biophytis a conclu un accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon le 3 juin 2019 portant sur le développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) dans le cadre du programme MYODA. La Société a perçu un montant de 400 milliers d'euros destiné à financer certains essais précliniques additionnels et 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 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 milliers d'euros payable par versements échelonnés pour son programme MACA avec Macuneos (BIO201) développé dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. La Société a reçu 400 milliers d'euros en avril 2021, le reste de l'avance devant être réceptionné lors de la finalisation du programme.

Le remboursement de cette avance 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 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€. A la date du 31 décembre 2023, la société avait engagé des dépenses représentant 53% du budget du programme de recherches et développement (voir Note 16.1).

Ce projet a été suspendu pour le moment en raison des ressources financières limitées qui imposent d'établir des priorités pour le financement des programmes de R&D. Bien que cet arrêt temporaire puisse être considéré comme un échec, la Société entend négocier un report de la date de fin du programme.

Conformément au référentiel IFRS, le fait que les avances remboursables perçues par la Société ne supportent pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié de prêts à taux zéro soit des conditions de financement plus favorables 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.

13.2 Emprunts obligataires convertibles et non-convertibles

13.2.1 Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2020

(montants en milliers d'euros)	ATLAS ORNANE 2020
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	-

En avril 2020, la Société a signé un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 24 millions d'euros auprès d'Atlas pour poursuivre le développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) par l'émission de multiples obligations convertibles sur une période de 3 ans. Huit tranches d'obligation convertibles, d'un montant de 3 millions d'euros chacune, ont été émises sur les exercices 2020 et 2021 pour un montant total de 24 millions d'euros.

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

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 a été 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) a été immédiatement comptabilisée en résultat.

13.2.2 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	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
(+) Encaissement net	1 920
(+) Variation de la juste valeur de la dette	1 330
(-) Conversion	(7 897)
Au 31 décembre 2023 – Emprunt obligataire convertible - Courant	2 207

En juin 2021, la Société a mis en place un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros avec Atlas Special Opportunities LLC (le « Contrat Atlas 2021 »). Ce contrat, d'une durée de trois ans, 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) en 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone). Au 31 décembre 2023, la Société a tiré 12 millions d'euros sur notre ligne de financement 2021 auprès d'ATLAS, correspondant aux trois premières tranches. Depuis le 31 décembre 2023, la Société a émis la quatrième tranche de 4 millions d'euros et 160 ORNANE dans le cadre de son financement obligataire 2021 avec ATLAS. A la date d'arrêt de ces états financiers et compte tenu des modalités et de la date d'expiration du contrat ATLAS au 14 juin 2024, la Société a la capacité d'émettre au maximum deux tranches supplémentaires pour un montant total de 8 millions d'euros.

Le contrat 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 2023, ces covenants sont respectés. Le contrat contient également certaines clauses restrictives habituelles et des cas de défaut, y compris en cas de changement de contrôle.

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 milliers d'euros 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 milliers d'euros),

« 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 : $V = CA / CP \times CPr$, où

« V » est le montant à rembourser au porteur.

« CPr » est le prix révisé, correspondant au 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) $P^*1,10$.

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 d'un modèle Longstaff Schwatz. 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.

Sur l'exercice 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. Des primes d'émission ont été payées pour 400 milliers d'euros, et les frais de transaction et structuration ainsi que des commissions et frais de conseil ont totalisé 390 milliers d'euros. Par ailleurs, l'intégralité de la tranche 1 soit 160 ORNANE ainsi que 12 ORNANE de la tranche 2 ont été converties.

Sur l'exercice 2023, la Société a émis 80 ORNANE (deuxième moitié de la troisième tranche) pour un montant total de 2 millions d'euros. Des primes d'émission ont été payées pour 80 milliers d'euros et des frais de transaction pour 30 milliers d'euros. Par ailleurs, 148 ORNANE de la tranche 2 et 102 ORNANE de la Tranche 3 ont été converties.

De plus, au cours du mois de décembre 2023, la société a décidé le tirage de la 4^{ème} tranche pour un montant de 4 millions d'euros (correspondant à 160 ORNANE), cette somme devant être versée en 2 fois à hauteur de 2 millions d'euros début janvier 2024 et 2 millions d'euros mi-février 2024.

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

Option de conversion	Tranche 2		Tranche 3		Tranche 4
	A l'émission (21/06/2022)	31/12/2023	A l'émission (28/10/2022)	31/12/2023	31/12/2023
ATLAS 2021					
Nombre d'obligations en circulation	160	0	80	29	0
Cours action	0,10 €	0,005 €	0,06 €	0,005 €	0,005 €
Volatilité	70,00%	95,00%	65,00%	95,00%	95,00%
Taux sans risque	1,82%	NA	3,37%	3,60%	2,80%
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	3 840	0	3 840	1 585	614

L'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation des obligations convertibles effectuée par le changement d'hypothèses n'a pas été présenté car les impacts sont négligeables.

13.2.3 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 2021	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 ⁽¹⁾	-	-	-	(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
(+) Variation de juste valeur de la dette	-	-	-	12	-	-	12
(+/-) Impact du coût amorti	-	272	178	-	-	-	450
(-) Remboursement	-	(1 262)	-	-	-	(34)	(1 296)
Au 31 décembre 2023	0	1 695	1 971	1	(48)	19	3 637

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

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

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un contrat de prêt à risque (« venture loan agreement ») avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 millions d'euros au travers de l'émission de quatre tranches de 2,5 millions d'euros chacune, la première tranche étant assortie de bons de souscription d'actions. L'ensemble des tranches a été émis sur les exercices 2018 et 2019, pour un montant total de 10 millions d'euros. Chaque tranche portait intérêts à 10% par an. Toutes les tranches d'emprunts non convertibles émises étaient remboursables en 36 mensualités à partir d'avril 2019. Au 31 décembre 2022, le financement était intégralement remboursé.

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 était présenté en « Autres actifs financiers courants » au 31 décembre 2021 et son montant était nul au 31 décembre 2022.

Les BSA émis au profit de Kreos dans le cadre de la première tranche donnent 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.

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 %.

- **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 (« venture loan agreement ») et un contrat d'émission d'obligations qui pourraient fournir jusqu'à 10 millions d'euros de financement à la Société par l'émission par la Société à Kreos d'obligations non convertibles pour 7,75 millions d'euros (obligations ordinaires) et des obligations convertibles de 2,25 millions d'euros, plus l'émission de bons attachés à la première tranche.

Le contrat de prêt comprenant quatre tranches a été tiré partiellement par la Société au cours de l'exercice 2021 pour un montant total de 6,2 millions d'euros.

Les obligations non convertibles portent intérêt au taux annuel de 10% et sont remboursées en espèces en 36 versements mensuels depuis le 1er avril 2022.

Les obligations convertibles portent intérêt au taux annuel de 9,5%. La Société les remboursera 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 €.

La Société a par ailleurs 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 €. Si en cas d'exercice des BSA le cours de bourse (VWAP) de l'action Biophytis à la date d'exercice est inférieur au prix d'exercice, Kreos recevra de la Société un paiement en numéraire déterminé selon une formule tenant compte de la différence entre ces deux prix.

Le contrat de prêt prévoit le nantissement au bénéfice de Kreos du fonds de commerce de la Société, des soldes des comptes bancaires ainsi que des droits de propriété intellectuelle. Il impose également 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. Au 31 décembre 2023, ces covenants sont respectés.

Traitement comptable du financement hybride

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 millions d'euros, 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 millions d'euros (convertibles et non convertibles), des instruments dérivés passifs au titre des primes reçues sur les options vendues pour 1,2 millions d'euros (464 milliers d'euros au titre des options de conversion et 710 milliers d'euros 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 milliers d'euros (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 milliers d'euros. 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 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 2023 :

Juste valeur du dérivé passif KREOS 2021	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
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 €	0,46 €	0,005 €
Prix d'exercice	0,648 €	0,648 €	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%	65%	95%
Taux sans risque	-%	3,39%	2,51%
Différentiel de crédit (« credit spread »)	23,14%	23,14%	23,14%
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€)	(536)	-	-
Variation de la juste valeur du dérivé passif au cours de la période (en K€)	(72)	536	-

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

BSA – KREOS 2021 Instruments dérivés	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
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	6,88 ans	5,88 ans	4,88 ans
Volatilité	85%	65%	95%
Taux sans risque	-%	3,24%	2,43%
Juste Valeur des BSA 2021 émis au profit de KREOS (en K€)	(788)	(13)	(1)
Variation de la juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)	(78)	775	12

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 2023		
	Tranche 2	Tranche 3	Tranche 4
Valeur de l'emprunt obligataire	1 682	1 937	1
Impact d'une hausse de 5% de la volatilité	0	0	0
Impact d'une baisse de 5% de la volatilité	0	0	0
Impact d'une hausse de 5% du spread de crédit	0	(41)	(89)
Impact d'une baisse de 5% du spread de crédit	0	44	98
Impact d'une hausse de 1% du taux sans risque	0	(10)	(23)
Impact d'une baisse de 1% du taux sans risque	0	10	23
Impact d'une hausse de 5% du cours de l'action	0	0	0
Impact d'une baisse de 5% du cours de l'action	0	0	0

13.3 Dette de préfinancement du 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. 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.

Tableau de variation des dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	Encaissement	Remboursement	Impact du coût amorti	Nouvelle dette financière relative aux obligations locatives	Variation de juste valeur 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	0	0	(230)	441	216	0	0	0	(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
Dettes 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	1 577	10 211
Dérivés passifs courants	788					(775)					13

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	Encaissement	Remboursement	Impact du coût amorti	Nouvelle dette financière relative aux obligations locatives	Variation de juste valeur 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	31/12/2023
Avances remboursables	664	-	-	29	-	-	-	-	-	-	686
Emprunts obligataires non-convertible	1 722	-	-	127	-	-	-	-	-	(1 394)	454
Emprunts obligataires convertible	1 792	-	-	178	-	-	-	-	-	-	1 971
Dettes sur obligations locatives non courantes	190	-	-	-	-	-	-	-	-	(54)	136
Dettes financières non courantes	4 367	-	-	334	-	-	-	-	-	(1 448)	3 247
Dérivés passifs non courants	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avances remboursables	418	-	(222)	-	-	-	-	-	-	-	196
Emprunts obligataires non-convertible	1 016	-	(1 262)	111	-	-	-	-	-	1 394	1 259
Emprunts obligataires convertible	6 462	1 920	-	-	-	1 562	-	(7 737)	-	-	2 207
Intérêts courus à payer	-	-	-	-	-	-	94	-	-	-	94
Dettes préfinancement CIR	2 035	1 098	(2 146)	-	-	-	123	-	103	-	1 213
Dettes sur obligations locatives courantes	280	-	(280)	-	-	-	-	-	-	54	54
Dettes financières courantes	10 213	3 018	(3 910)	111	-	1 562	217	(7 737)	103	1 448	5 023
Dérivés passifs courants	13	0	0	0	0	-12	0	0	0	0	1

Note 14 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués des indemnités de fin de carrière, évaluées sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable. Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français.

La loi 2023-270 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2023, promulguée le 14 avril 2023, est venue modifier le régime général des retraites en France. Ses principales mesures concernent le recul progressif de l'âge légal de départ à la retraite de 62 à 64 ans et l'augmentation de la durée de cotisation requise pour bénéficier d'une retraite à taux plein. En accord avec les principes de la norme IAS 19, l'ensemble des impacts liés à la réforme, sont qualifiés de modifications de régime, l'impact de cette réforme a donc été comptabilisé en résultat.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans		
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique		
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	0,98%	3,77%	3,17%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE : TH/TF 2016-2018	INSEE 2018
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	3,00%	3,50%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales Cadres	43%	44%	47%

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 2021	205
Coûts des services passés	53
Coûts financiers	4
Ecart actuariels	(80)
Au 31 décembre 2022	183
Coûts des services passés	48
Coûts financiers	7
Ecart actuariels	(1)
Au 31 décembre 2023	237

Note 15 : Provisions

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

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	Dotations	Reprises avec objet	Reprises sans objet	31/12/2023
Provision pour litiges	75	223		(75)	223
Provision pour risques	-				
Total provisions	75	223		(75)	223

Dans le cadre du litige avec Negma Groupe, la Société fait l'objet de diverses demandes d'indemnités mais n'a pas conclu à la nécessité de comptabiliser de provisions pour risques en raison du sursis à statuer prononcé par le Tribunal de commerce le 9 février 2024 et de l'existence d'une procédure pénale à l'encontre de Negma.

Note 16 : Autres passifs courants

16.1 Dettes fournisseurs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
Fournisseurs – recherche et développement	6 669	5 250	4 050
Fournisseurs – frais généraux et administratifs	937	1 690	1 342
Total dettes fournisseurs	7 606	6 940	5 392

La baisse de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement entre le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023 est principalement due à la fin des études cliniques de phase 2/3 COVA et de phase 2 SARA-INT, cet impact étant partiellement compensé par des frais d'industrialisation de BIO101 (20-hydroxyecdysone) ainsi que des études précliniques engagées en 2023.

16.2 Dettes fiscales et sociales

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
Personnel et comptes rattachés	658	855	671
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 202	831	720
Autres impôts, taxes et versements assimilés	138	94	(44)
Total dettes fiscales et sociales	1 998	1 780	1 348

16.3 Autres créditeurs et dettes diverses

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023
Rémunérations des administrateurs	202	146	196
Produits constatés d'avance	175	178	178
Autres	4	4	1
Total autres créditeurs et dettes diverses	381	328	378

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 13.1) qui a été comptabilisée en produits constatés d'avance au 31 décembre 2023 pour 178 K€ (202 K€ reconnu en subvention sur l'exercice clos au 31 décembre 2021).

Note 17 : Charges opérationnelles par fonction

17.1 Frais de recherche et Développement

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Charges de personnel	(6 179)	(3 993)
Autres achats et charges externes	(12 991)	(6 378)
Divers	(285)	(35)
Frais de recherche et développement	(19 455)	(10 406)
Crédit d'impôt recherche	3 413	1 561
Subventions	7	
Subventions et CIR	3 420	1 561
Frais de recherche et développement, nets	(16 034)	(8 845)

La baisse des charges de personnel provient essentiellement de l'impact des paiements en actions, qui ont représenté 560 milliers d'euros au 31 décembre 2023, contre 3 281 milliers d'euros au 31 décembre 2022.

La diminution des achats et charges externes de l'activité de recherche et développement est essentiellement liée à la finalisation des essais cliniques des programmes COVA et SARA au deuxième semestre 2022. Des frais résiduels liés au développement clinique ont été comptabilisés en 2023, toutefois l'essentiel des dépenses de R&D sur l'exercice a concerné divers travaux précliniques sur les différents programmes de la Société et des opérations relatives à la production de BIO101 (20-hydroxyecdysone).

17.2 Frais généraux et administratifs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Charges de personnel	(4 110)	(1 570)
Autres achats et charges externes	(2 928)	(3 427)
Divers	(199)	(491)
Frais généraux et administratifs	(7 237)	(5 488)

La baisse des charges de personnel pour la direction générale et le personnel administratif provient essentiellement de l'impact des rémunérations fondées sur des actions, qui ont représenté 251 milliers d'euros au 31 décembre 2023, contre 2 285 milliers d'euros au 31 décembre 2022.

Les autres achats et charges externes sont principalement constitués de frais administratifs liés à la cotation en France et aux Etats-Unis, d'honoraires d'expertise comptable et d'audit, d'assurances et d'honoraires juridiques.

Note 18 : Produits et charges financiers nets

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Intérêts financiers et coût amorti du contrat de financement Kreos ⁽¹⁾	(1 597)	(1 094)
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles et dérivés passif ⁽²⁾	637	(1 330)
Dotations aux provisions pour risques dans le cadre du litige Negma	(75)	
Autres charges financières	(31)	(157)
Frais relatifs à la mise en place d'emprunts obligataires convertibles	(820)	(330)
Produits financiers nets liés à la restitution des pénalités par Negma ⁽³⁾	990	
Autres produits financiers	(17)	174
(Pertes) et gains de change	(31)	43
Total produits et charges financiers	(944)	(2 694)

(1) Cf. Note 13.2 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

(2) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2023, 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 1 342 milliers d'euros et (ii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour (12) milliers d'euros. 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) milliers d'euros et (ii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour 1 312 milliers d'euros.

(3) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, les indemnités financières versées à Negma comprennent (i) l'amende pour inexécution du jugement pour 1,5 million d'euros, (ii) 100 milliers d'euros et 8 milliers d'euros en vertu de l'article 700 du Code de procédure civile et (iii) des intérêts de retard à hauteur de 87 milliers d'euros. En conséquence, la Société a enregistré des indemnités financières à hauteur de 1 695 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021. 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 million d'euros. Cette indemnité a été enregistrée en produit financier sur l'exercice 2022.

Note 19 : Impôt sur les bénéfécies

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2023 est estimé à 168 858 milliers d'euros, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 167 759 milliers d'euros ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 613 milliers d'euros (678 milliers de \$ convertis au taux de clôture

au 31 décembre 2023), dont :

- 239 milliers d'euros indéfiniment reportables ;
- 188 milliers d'euros expirant en 2037 ;
- 144 milliers d'euros expirant en 2036 ;
- 43 milliers d'euros expirant en 2035.
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 264 milliers d'euros.

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%.

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

a

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Résultat net	(24 216)	(17 026)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	(24 216)	(17 026)
Taux courant d'imposition en France	25%	25%
Impôt théorique au taux courant en France	6 055	4 257
Différences permanentes	607	291
Paiement en actions	(1 392)	(203)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(5211)	(4 344)
Différences de taux d'imposition	(61)	-
(Charge)/produit d'impôt du groupe	-	-
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>0,0%</i>	<i>0,0%</i>

Les différences permanentes incluent l'impact du crédit impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement).

Nature des impôts différés (montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Décalages temporaires	299	257
Déficits reportables	38 007	42 200
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	38 306	42 457
	-	-
Décalages temporaires	(815)	(704)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	(815)	(704)
	-	-
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	37 491	41 753
Impôts différés non reconnus	(37 491)	(41 753)
Total net des impôts différés	-	-

Note 20 : Résultat par action

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	174 860 545	543 086 157
Actions propres	21 268	11 804
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	174 839 276	543 074 353
Résultat net de l'exercice	(24 216)	(17 026)
Résultat de base par action (€/action)	(0,14)	(0,03)
Résultat dilué par action (€/action)	(0,14)	(0,03)

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 12, 12.1, 12.2 et 12.3).

Au 31 décembre 2023, il y avait des BSA en circulation permettant d'acquérir jusqu'à 345 818 937 actions, des BSPCE en circulation permettant d'acquérir jusqu'à 5 052 877 actions et 18 884 703 actions gratuites en circulation qui ont été attribuées au directeur général et aux employés le 25 avril 2022 et seront remises à le 25 avril 2023 après une période d'acquisition d'un an.

Note 21 : Parties liées

21.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

(montants en milliers d'euros)	31/12/2022	31/12/2023
Rémunérations fixes dues	1 136	1 063
Rémunérations variables dues	269	173
Avantages en nature	25	29
Jetons de présence	125	180
Paiements fondés sur des actions	5 567	1 325
Honoraires de conseil	150	42
Total rémunération des dirigeants	7 272	2 811

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

21.2 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, approuvée par le conseil d'administration du 13 mai 2019, en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné à hauteur de 2,1 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 milliers d'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.

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 demandes 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 milliers d'euros.

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 1 620 milliers d'euros (dont 90 milliers d'euros et 180 milliers d'euros pour les exercices 2022 et 2023, respectivement) et sont amortis sur une durée de 19 ans.

21.3 Contrat de consulting conclu avec Successful Life

Le 1er janvier 2021, nous avons conclu une convention de services avec Successful Life SAS détenue par Jean Mariani, administrateur de la Société. Cette convention, d'une durée initiale d'un an, renouvelable tacitement, a été approuvée par le Conseil du 9 mars 2021. 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 euros par jour dans la limite de 32,4 milliers d'euros par an et le remboursement des frais et débours sur présentation de justificatifs.

21.4 Conventions d'indemnisation avec les administrateurs de la Société

Au cours de l'exercice 2021, après approbation de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2021, la Société a signé des conventions d'indemnisation avec ses administrateurs, assurant à ces derniers une couverture par une police d'assurance et une indemnisation en cas d'actions en responsabilité personnelle à leur encontre en relation avec l'exercice de leur mandat social.

Note 22 : Engagements hors bilan

22.1 Engagements au titre des dettes financières

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2023
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	110
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

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

Accords sur l'exploitation de la propriété industrielle	Engagements donnés
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 milliers d'euros. De la même façon, la société paiera une redevance minimum garantie de 50 milliers d'euros 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 23 : 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.

23.1 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 avec Atlas et Kreos, prévoyant un financement par l'émission de plusieurs tranches d'obligations convertibles assorties le cas échéant 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.

23.2 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 accordés par l'État français, la Société ne supporte pas de risque de crédit significatif.

23.3 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.

Des dépenses importantes de recherche et au développement ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles de 12 873 milliers d'euros et 18 988 milliers d'euros respectivement au 31 décembre 2023 et au 31 décembre 2022.

Par ailleurs, la Société a contracté des dettes, notamment dans le cadre de financements obligataires convertibles ou non-convertibles, présentées en note 13.2 et résumées dans le tableau ci-dessous :

	31/12/2023	2024	2025 / 2026	2027 / 2028	
Montants en milliers d'euros	Total	Inférieur à 1 an	entre 1 et 3 ans	entre 3 et 5 ans	Supérieur à 5 ans
Obligations non convertible émises au profit de Kreos (a)	1 714	1 259	454	-	-
Avances remboursables	882	196	686	-	-
Obligations locatives	190	54	136	-	-
Obligations convertible émises au profit de Kreos (b)	1 971		1 971	-	-
Obligations convertible émises au profit de ATLAS (c)	2 207	2 207		-	-
Dettes financières liées au préfinancement du CIR	1 213	1 213	-	-	-
Intérêts courus à payer	94	94			
Dérivés passifs	1	1	-	-	-
Total	8 270	5 024	3 247	-	-

L'hypothèse de continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration. À la date d'arrêt de ces états financiers, notre trésorerie disponible et notre ligne de financement ORNANE permettent soutenir notre plan opérationnel jusqu'au début de l'année 2025 mais ces ressources ne devraient pas être suffisantes pour financer l'activité au cours des 12 prochains mois. Il existe donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité et, par conséquent, la Société pourrait être incapable de réaliser ses actifs et de s'acquitter de ses passifs dans le cours normal de ses activités (voir note 3.1).

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 accords de partenariat, la Société serait dépendante d'autres sources de financement, y compris la levée de capitaux ou la recherche de subventions.

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants HT en euros)	31/12/2022		31/12/2023	
	GRANT THORNTON	KPMG	GRANT THORNTON	KPMG
Mission de commissariat aux comptes	92	341	85	303
Autres prestations et diligences directement liées à la mission de CAC				
Sous total	92	341	85	303
Total	92	341	85	303

5. COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE BIOPHYTIS SA POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMEBRE 2023

Bilan – Actif

Bilan - Actif en K€	Notes	31/12/2023			31/12/2022
		Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement		-	-	-	-
Frais de développement		-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	4 052	1 415	2 637	2 655
Autres immobilisations incorporelles		-	-	-	-
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains					-
Constructions					-
Installations techniq., matériel, outillage	3.1	381	304	77	67
Autres immobilisations corporelles	3.1	228	191	37	51
Immobilisations en cours		-	-	-	-
Avances et acomptes	3.1	4	-	4	-
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	296	296	-	-
Créances rattachées à des participations	3.2	2 325	2 325	-	-
Autres immobilisations financières	3.2	126		126	126
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		7 412	4 532	2 881	2 900
STOCKS ET EN-COURS					
Marchandises		-		-	-
Avances, acomptes versés/commandes		79		79	132
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés	4	-		-	-
Autres créances	4	2 463		2 463	3 471
Capital souscrit et appelé, non versé		-		-	-
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	5	12	3	9	14
Disponibilités	5	5 545		5 545	11 040
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	6	133		133	1 572
TOTAL ACTIF CIRCULANT		8 232	3	8 229	16 229
Prime de remboursement des obligations		58		58	228
Ecart de conversion actif		32		32	37
TOTAL ACTIF		15 735	4 535	11 200	19 395

Bilan – Passif

Bilan - Passif en K€	Notes	31/12/2023	31/12/2022
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	7	2 081	47 660
Primes d'émission, de fusion, d'apport	7	2 904	(9 887)
Ecart de réévaluation		-	-
Réserve légale		-	-
Réserves statutaires ou contractuelles		-	-
Réserves réglementées		5 903	-
Autres réserves		-	-
Report à nouveau		-	(20 654)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)		(14 255)	(18 859)
Subventions d'investissements		-	-
Provisions réglementées		-	-
TOTAL CAPITAUX PROPRES		(3 367)	(1 741)
AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Produits des émissions de titres participatifs		-	-
Avances conditionnées	9	910	1 130
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		910	1 130
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	10	255	112
Provisions pour charges		14	171
TOTAL PROVISIONS		269	283
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles	11.2	1 544	5 700
Autres emprunts obligataires	11.1	4 015	5 277
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Concours bancaires courants		2	-
Emprunts, dettes fin. Divers		200	-
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	12	5 764	6 757
Dettes fiscales et sociales	13	1 652	1 578
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	14	-	-
Autres dettes	14	-	151
COMPTES DE REGULARISATION			
Produits constatés d'avance		178	178
TOTAL DETTES		13 355	19 641
Ecart de conversion passif		34	82
TOTAL PASSIF		11 200	19 395

Compte de résultat

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
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	14	200	165
Autres produits	14	4	18
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		204	190
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises		-	-
Variation de stock de marchandises		-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements	14	946	11
Variations de stock de matières premières et approvisionnements		-	-
Autres achats et charges externes	14	8 825	16 615
Impôts, taxes et versements assimilés	14	281	280
Salaires et traitements	14	2 947	3 082
Charges sociales	14	1 480	1 352
DOTATIONS D'EXPLOITATION			
Dotations aux amortissements sur immobilisations	3.1	257	246
Dotations aux provisions sur actif circulant		-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges		-	-
Autres charges		142	154
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		14 879	21 740
RESULTAT D'EXPLOITATION		(14 674)	(21 690)
Produits financiers	15	1 135	1 189
Charges financières	15	1 916	1 780
RESULTAT FINANCIER		(781)	(591)
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(15 456)	(22 141)
Produits exceptionnels	16	-	11
Charges exceptionnelles	16	361	3
RESULTAT EXCEPTIONNEL		(361)	9
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		-	-
Impôts sur les bénéfices	17	(1 561)	(3 274)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		(14 255)	(18 859)

(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 2023.

Chacun des exercices présentés a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Les états financiers au 31 décembre 2023 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 8 avril 2024.

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.

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 ».

La Société Biophytis est ci-après dénommée la « Société ».

1.2. Evènements significatifs de l'exercice

1.2.1. Activité de recherche et développement

Au cours de l'exercice 2023, la Société a poursuivi le développement de ses principaux programmes au stade clinique et préclinique avec BIO101 (20-hydroxyecdysone), anciennement dénommé Sarconeos (BIO101).

3.4.1.1 Programme COVA dans les formes sévères de COVID-19

Biophytis a annoncé début février 2023 les résultats définitifs de son étude clinique de phase 2-3 COVA, tenant compte des données provenant de 54 patients recrutés dans la première partie de l'étude, parmi les 233 patients traités, qui étaient manquants dans l'analyse préliminaire publiée le 7 septembre 2022. L'analyse finale démontre que l'étude COVA a atteint son objectif principal, avec une réduction significative de 44% ($p = 0,043$) du risque d'insuffisance respiratoire ou de décès précoce chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 sévère. De plus, BIO101 (20-hydroxyecdysone) présente un très bon profil de sécurité, avec une proportion plus faible de patients présentant des effets indésirables par rapport au placebo (57% vs 64%), en particulier une fréquence plus faible d'effets indésirables graves, principalement respiratoires (25% vs 31%). Les résultats détaillés de l'étude ont été présentés lors de la conférence de pneumologie de l'European Respiratory Society en mars 2023 à Estoril, Portugal, ainsi que lors de la conférence de l'American Thoracic Society à Washington DC, aux États Unis, en mai 2023.

Forte de ces résultats, la Société a entamé les démarches réglementaires pour permettre le déploiement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) auprès des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère et présentant un risque d'insuffisance respiratoire et de décès le plus rapidement possible. A cette fin, la Société a poursuivi une stratégie sur plusieurs plans :

- Demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe et une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) aux États-Unis. La Société a sollicité une réunion de pré-dépôt en vue de demander l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe auprès de l'EMA et en raison de l'urgence sanitaire aux USA auprès de la FDA. La société a annoncé le 16 août 2023 avoir reçu les retours de la European Medicines Agency (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) avec la recommandation de solliciter les Avis Scientifiques des agences concernées sur le plan de développement clinique et réglementaire proposé jusqu'à l'AMM de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les formes sévères de COVID-19. Ces avis sont attendus au premier semestre 2024.
- Déposer des demandes de programmes d'accès précoce dans certains pays clés. En France cette demande a été faite au mois de mai. Le programme d'accès précoce en France sera mené en partenariat avec la société Intsel Chimos, laboratoire pharmaceutique exploitant basé à Saint-Cloud, France, et spécialisé dans l'importation, la mise à disposition et l'exploitation de médicaments innovants pour traiter les patients en impasse thérapeutique, atteints de maladies rares et/ou graves. Le 19 septembre, Biophytis a annoncé avoir reçu une réponse de la Haute Autorité de Santé (HAS) lui demandant de compléter le dossier en fournissant en particulier certains résultats d'études pharmaceutiques, en cours avec son partenaire industriel Sequens, ainsi que certaines données complémentaires et argumentations scientifiques relatives à l'étude clinique COVA de phase 2-3. Sur la base de ces divers éléments, il est prévu de redéposer la demande auprès de la HAS courant 2024 en fonction du retour de l'EMA sur la possibilité de demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Au Brésil, un programme d'accès anticipé avait déjà été approuvé en 2022 pour traiter les patients atteints de COVID-19 en phase critique dans les unités de soins intensifs (USI) mais il avait été suspendu dans l'attente des résultats de l'étude COVA. La réactivation de ce programme est en cours sur la base des résultats positifs obtenus.

Sur le plan préclinique, la Société a entamé fin 2023 un partenariat avec l'Université de Liège en vue de mener divers travaux de recherche, notamment dans le traitement de l'insuffisance respiratoire causée par le virus Influenza de la grippe. Etant donné son mode d'action original sur le système rénine-angiotensine, BIO101 (20-hydroxyecdysone) pourrait traiter les formes sévères des principales maladies respiratoires virales. Ces pathologies où les besoins médicaux sont largement non satisfaits représentent un potentiel significatif pour Biophytis.

3.4.1.2 Programme SARA dans la sarcopénie

En mai 2023, la Société a déposé le dossier de demande d'autorisation sur le portail Européen de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) pour lancer SARA-31, la première étude de phase 3 jamais lancée dans la sarcopénie. Une demande similaire a été déposée auprès de la FDA (Food and Drug Administration) début juillet pour démarrer cette étude aux États-Unis

Le lancement du programme de Phase 3 fait suite aux résultats encourageants obtenus avec l'étude de phase 2b SARA-INT et aux interactions avec les autorités de santé en 2022. Le 8 août 2023, Biophytis a annoncé avoir reçu un avis positif des autorités belges pour mener son programme SARA-31. Un avis positif de la FDA pour mener l'étude aux États-Unis a également été reçu et annoncé par la Société le 11 septembre 2023. Le démarrage effectif de l'étude est planifié en 2024 et dépendra de la conclusion d'accords de partenariat et des moyens financiers de la Société.

3.4.1.3 Programme MYODA dans la Myopathie de Duchenne

Lors de la Conférence Clinique et Scientifique organisée du 19 au 22 mars 2023 à Dallas, Texas, par la Muscular Dystrophy Association (MDA), la Société a partagé sous forme de poster de nouvelles informations concernant son projet MYODA dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD), pour lequel un plan de développement clinique est en préparation, et le potentiel thérapeutique de BIO101 (20-hydroxyecdysone) dans les maladies neuromusculaires rares telles que l'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy or SMA), pour laquelle des résultats préclinique prometteurs ont été obtenus, en particulier en combinaison avec la thérapie génique.

1.2.2. Financement

Au cours de l'exercice, la Société a mis en œuvre plusieurs opérations de financement pour un montant brut total d'environ 8 millions d'euros, incluant des augmentations de capital, sur Euronext et sur le

Nasdaq, ainsi qu'un recours limité à la ligne de financement sous forme d'obligations convertibles mise en place avec Atlas en 2021. En effet, les émissions d'obligations convertibles ont atteint 2 millions d'euros sur l'exercice, auxquels s'est ajouté un nouveau tirage de 4 millions d'euros effectué début 2024.

3.4.1.4 Augmentation de capital sous forme de placement privé sur Euronext

Le 11 mai 2023, la Société a annoncé un nouveau financement sous forme de placement privé auprès d'investisseurs professionnel combiné à une offre au public auprès d'investisseurs particuliers, pour un montant brut de 2,3 millions d'euros. L'opération a été mise en œuvre et réalisée en vertu des 2ème et 4ème résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 17 avril 2023. Un total de 103 717 811 actions nouvelles ordinaires, représentant 32% du capital social de la Société avant l'opération ont été émises au prix de 0,0222 euros par action, faisant apparaître une décote de 25% par rapport au prix moyen pondéré par les volumes de l'action Biophytis des 5 séances de Bourse précédant l'opération et représentant un montant nominal de 1 037 milliers d'euros et une prime d'émission totale de 1 265 milliers d'euros. L'admission des actions nouvelles sur Euronext Growth Paris sous le code ISIN FR0012816825 ALBPS est intervenue le 15 mai 2023 à l'ouverture du marché et ces actions sont assimilées aux actions existantes et portent jouissance immédiate

3.4.1.5 Augmentation de capital sous forme de placement privé (« registered direct offering ») sur le Nasdaq Capital Market

Le 19 juillet 2023, la Société a annoncé un placement direct enregistré pour un montant brut de 3,8 millions de dollars ou 3,4 millions d'euros. Cette transaction, clôturée le 21 juillet, a consisté en l'achat et la vente de 1 333 334 unités, chacune consistant en une (1) American Depositary Share ("ADS") ou un (1) bon de souscription préfinancé donnant droit à un (1) ADS (les « bons préfinancés »), et un (1) bon de souscription (le "bon de souscription ordinaire") donnant droit à une (1) ADS, à un prix d'achat de 2,85 \$ par unité comportant une ADS et 2,84 \$ par unité comportant un bon préfinancé. Chaque ADS représente le droit de recevoir cent actions ordinaires nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,01 € par action.

Les ADS et les bons préfinancés ont été offerts et vendus dans le cadre d'une offre directe enregistrée conformément à une déclaration d'enregistrement "shelf" sur le formulaire F-3 (dossier n° 333-271385) déposée auprès de la Securities and Exchange Commission des États-Unis (la "SEC") le 21 avril 2023 et déclarée effective par la SEC le 1^{er} mai 2023. Les bons de souscription ordinaires ont été émis dans le cadre d'un placement privé simultané.

Le prix d'émission des actions ordinaires sous-jacentes aux ADS a représenté une prime de 2% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes (VWAP) des actions ordinaires de la Société sur le marché Euronext Growth Paris pendant les 15 séances de bourse précédant la détermination du prix d'émission en date du 18 juillet 2023 et une décote de 21% par rapport au VWAP en incluant 23% de la valeur théorique d'un bon de souscription, dont la valeur par bon de souscription était de 0,013 €.

L'émission des 50 500 000 actions nouvelles ordinaires sous-jacentes aux ADS a entraîné une augmentation de capital immédiate de 1 278 milliers d'euros, prime d'émission incluse.

Chaque bon préfinancé, donnant droit à une (1) ADS, a été souscrit au prix de 2,84 \$ et leur prix d'exercice s'élevait à 0,01 euro par ADS, soit un montant total reçu par la Société de 2 090 milliers d'euros comptabilisé en capitaux propres. L'ensemble des bons préfinancés, représentant 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, a été exercé au cours de l'exercice. Les bons de souscription ordinaires, représentant 133 333 400 nouvelles actions ordinaires nouvelles potentielles supplémentaires, ont un prix d'exercice de 2,67€ par ADS. Ils sont exerçables dès leur émission et expireront trois ans après leur émission. Au 31 décembre 2023, aucun bon de souscription ordinaire n'a encore été exercé.

3.4.1.6 Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription sur Euronext

Le 20 novembre 2023, la Société a annoncé le succès de de son augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (DPS) par émission de 210 733 954 Actions à Bons de Souscription d'Actions Remboursables (ABSAR), dont le montant, prime d'émission incluse, s'élève à environ 1,96 M€. Le prix d'émission des ABSAR était de 0,0093 euros.

Les BSAR attachés à chaque action nouvelle ont été admis sur une ligne de cotation distincte sous le code ISIN : FR001400LN79. Ils pourront être exercés à tout moment jusqu'au 31 décembre 2026, un (1) BSAR donnant le droit de souscrire une (1) action ordinaire nouvelle moyennant le versement d'un prix d'exercice de 0,012 euro. Au 31 décembre 2023, 2 477 006 BSAR ont été exercés.

3.4.1.7 Emissions d'obligations convertibles

Les opérations de financement présentées ci-dessus ont permis à Biophytis de limiter le recours au financement obligataire dans le cadre du contrat d'émission d'obligations convertibles avec Atlas. Ce contrat 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) en huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune.

Sur le premier semestre 2023, la Société a émis 80 ORNANE (deuxième moitié de la troisième tranche) pour un montant net total de 1,9 millions d'euros, et au 31 décembre 2023, la dette obligataire s'établit à 1,45 millions d'euros correspondant à 58 ORNANE.

Fin 2023, la Société a également annoncé l'émission de la quatrième tranche de 160 ORNANE, dont la première moitié a été effectivement encaissée début janvier 2024 et la deuxième moitié a été émise en février 2024. Le montant net reçu s'établit à 3,8 millions d'euros.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

3.4.1.8 Emission et conversion d'obligations convertibles

En deux étapes en janvier et février 2024, la Société a émis la quatrième tranche d'obligations convertibles dans le cadre du contrat signé avec ATLAS, recevant ainsi un montant net de 3,8 millions d'euros.

Depuis le 31 décembre 2023, la société a procédé, à la demande d'ATLAS, à la conversion de 50 obligations convertibles dans le cadre de la tranche 3 du contrat ATLAS 2021 pour un montant total de 1,250 milliards d'euros. Les opérations ont donné lieu à la création de 363,588,122 actions nouvelles de la société. A l'issue de ces conversions et compte tenu du tirage de la Tranche 4 du Contrat Atlas 2021, le montant nominal de la dette obligataire résiduelle vis-à-vis d'Atlas s'élève à 4 200 milliards d'euros.

3.4.1.9 Regroupement d'actions

Le 15 mars 2024, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un regroupement d'action, qui se traduira par l'attribution de 1 action nouvelle ordinaire à émettre d'une valeur nominale de 0,80 euro (les « Actions Nouvelles ») contre 400 actions anciennes ordinaires d'une valeur nominale de 0,002 euro chacune (les « Actions Anciennes ») et par la division par 400 du nombre d'actions composant le capital social de la Société. La période de regroupement de 30 jours se déroulera du 2 avril 2024 au 3 mai 2024 (inclus). A l'issue de cette période soit le 3 mai 2024, les actions anciennes (ISIN FR0012816825) seront radiées de la cote sur le marché Euronext Growth et la cotation des actions nouvelles (ISIN FR001400OLP5) débutera. Le montant du capital sera inchangé à l'issue de l'opération et cette opération sera sans impact sur la valeur globale des titres Biophytis détenus en portefeuille par les actionnaires, exception faite des rompus.

3.4.1.10 Nouveau programme OBA dans l'obésité

La Société a annoncé le 8 avril 2024 le lancement d'un nouveau programme de développement clinique nommé OBA, avec BIO101 (20-hydroxyecdysone) comme traitement potentiel de l'obésité en association avec les agonistes du récepteur au GLP-1. Le traitement de l'obésité peut entraîner une perte de masse et de fonction musculaires, notamment à la suite d'un régime associé aux agonistes du récepteur au GLP-1 récemment introduits. BIO101 (20-hydroxyecdysone) est le premier activateur du récepteur MAS, administré quotidiennement par voie orale, qui a démontré des effets métaboliques sur les muscles et la masse grasse dans des études précliniques sur l'obésité. Ces effets bénéfiques de BIO101 (20-hydroxyecdysone) se traduisent par une amélioration de la mobilité et de la force musculaire chez les patients obèses sarcopéniques, comme l'a montré l'étude de phase 2 SARA-INT. De plus, la molécule 20-hydroxyecdysone a déjà été testée chez des patients obèses lors d'un régime

hypocalorique dans l'étude Quinolia, montrant des effets prometteurs sur la force musculaire et la perte de masse grasse. La Société prévoit de démarrer l'étude clinique de phase 2 OBA mi-2024, après obtention des autorisations réglementaires, et les premiers patients devraient être traités au cours du second semestre 2024. BIO101 (20-hydroxyecdysone) sera évalué chez des patients obèses traités par GLP-1 RA et suivant un régime hypocalorique. Les premiers résultats d'efficacité devraient être disponibles dès 2025.

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

Les états financiers de la Société au 31 décembre 2023 ont été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation. Ainsi, ils n'incluent aucun ajustement lié au montant ou au classement des actifs et passifs qui pourraient être nécessaires si la Société n'était pas capable de poursuivre ses activités selon le principe de la continuité d'exploitation.

Nous estimons que les ressources financières existantes, constituées de trésorerie et équivalents de trésorerie de 5,6 millions d'euros au 31 décembre 2023 complétées par le recours éventuel à la ligne de financement ORNANE mise en place avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 »), qui pourrait donner lieu à un financement complémentaire de 8 millions d'euros (soit 2 tranches de 4 millions d'euros), en plus du tirage de 4 millions d'euros effectué début 2024, permettent de financer les opérations courantes jusqu'au premier trimestre 2025. Toutefois, cette estimation repose sur des hypothèses qui peuvent s'avérer erronées, et la Société pourrait utiliser ses ressources en capital plus tôt que prévu actuellement. À la date d'arrêt de ces états financiers, la trésorerie disponible et la ligne de financement ORNANE permettent de soutenir le plan opérationnel de la Société jusqu'au début de l'année 2025 mais ces ressources ne devraient pas être suffisantes pour financer l'activité au cours des 12 prochains mois. Il existe donc une incertitude importante en ce qui concerne la capacité de la Société à poursuivre son activité et, par conséquent, la Société pourrait être incapable de réaliser ses actifs et de s'acquitter de ses passifs dans le cours normal de ses activités.

Nous avons l'intention de rechercher des capitaux supplémentaires pour poursuivre nos activités précliniques et cliniques, obtenir les autorisations réglementaires et commercialiser nos candidats médicaments. Notamment en 2024, nous pourrions réaliser des opérations de financement en fonds propres sur Euronext Growth ou le Nasdaq, conclure de nouveaux accords de financement par emprunt

ou conclure des accords de partenariat ou de licence pour nos programmes de R&D qui pourraient fournir des ressources financières supplémentaires non dilutives ou réduire nos coûts.

La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir le financement nécessaire pour répondre à ses besoins ou d'obtenir des fonds à des conditions attractives, notamment en raison de perturbations des marchés financiers mondiaux résultant de l'instabilité géopolitique, des conditions macroéconomiques, des crises sanitaires mondiales, ou d'autres facteurs.

Si la Société ne parvient pas à atteindre ses objectifs de financement, elle pourrait être amenée à réduire ses activités, notamment en retardant ou en réduisant l'étendue de ses efforts de recherche et de développement, ou à obtenir des financements par le biais d'accords de collaboration ou d'autres accords, qui pourraient obliger la Société à renoncer à des droits sur ses produits candidats, que la Société pourrait autrement chercher à développer ou à commercialiser de manière indépendante.

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 2023, une partie de la créance liée au CIR 2023 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 bénéficiaires ».

- **Subventions**

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

Les subventions sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.6 Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Contrat de liquidité

Les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité mis en place par la Société 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 ».

L'opération peut se dénouer soit :

- par un succès du projet se traduisant par le remboursement des avances obtenues selon un échéancier prévu au contrat ;
- par un échec du projet entraînant un abandon de créance total ou partiel de l'organisme ayant octroyé cette avance remboursable. Dans ce cas, l'abandon de créance consenti constitue une subvention.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

2.14 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement des produits sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont supportés.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2022	Acquisitions	Cessions	31/12/2023
Frais d'établissement et de développement	-			-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 872	180		4 052
Immobilisations incorporelles en cours	-			-
Total immobilisations incorporelles	3 872	180	-	4 052
Installations techniques, matériel et outillages industriels	341	41		381
Installations générales, agencements, aménagements	88			88
Matériel de bureau, informatique, mobilier	139			139
Avances et acomptes	-	4		4
Total immobilisations corporelles	569	44	-	613
TOTAL GENERAL	4 441	224	-	4 665

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en MILLIERS D'EUROS)	31/12/2022	Dotations	Reprises	31/12/2023	Valeurs nettes 31/12/2023
Frais d'établissement et de développement	-			-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	1 217	198		1 415	2 637
Avances et acomptes					4
Total immobilisations incorporelles	1 217	198	-	1 415	2 641
Installations techniques, matériel et outillages industriels	273	31	-	304	77
Installations générales, agencements, aménagements	75	2	-	77	12
Matériel de bureau, informatique, mobilier	102	12	-	114	25
Total immobilisations corporelles	450	45	-	495	114
TOTAL GENERAL	1 667	243	-	1 910	2 755

Les autres postes d'immobilisations incorporelles correspondent à des brevets que la Société détient en copropriété 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 2023 s'élève à 1 620 milliers d'euros (1 440 milliers d'euros au 31 décembre 2022) et sont amortis sur une durée de 19 ans. Sur ce montant, 270 milliers d'euros en 2021, 90 milliers d'euros en 2022, et 180 milliers d'euros en 2023, ont été versés en numéraire sous forme de rémunération.

3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2022	Augmentations	Diminutions	31/12/2023
Autres participations	296			296
Créances rattachées à des participations	2 242	1 274	1 191	2 325
Autres immobilisations financières	126			126
Total immobilisations financières	2 664	1 274	1 191	2 747

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2022	Dotations	Reprises	31/12/2023	Valeurs nettes 31/12/2023
Autres participations	296			296	-
Créances rattachées à des participations	2 242	84		2 325	0
Autres immobilisations financières	-			-	126
Total immobilisations financières	2 538	84	-	2 621	126

Les immobilisations financières sont constituées :

- des titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 milliers d'euros et 642 milliers d'euros, intégralement dépréciés compte tenu de l'absence d'activité de cette filiale depuis 2010 ;
- des titres de participation et créances rattachées aux titres de participation de la filiale Biophytis Inc., créée en septembre 2015, pour respectivement 1 milliers d'euros et 1 683 milliers d'euros, dépréciés en totalité ;
- d'un dépôt de garantie de 126 milliers d'euros auprès de KREOS.

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2023 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2023		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Clients - Facture à établir	-	-	-
Etat - Crédit Impôt Recherche (3)	83	83	-
Taxe sur la valeur ajoutée (2)	1 099	1 099	-
Avances et acomptes versés sur commandes	79	79	-
Produits à recevoir	-	-	-
Autres débiteurs (4)	906	906	-
Fournisseurs débiteurs	375	375	-
Total de l'actif circulant	2 463	2 622	-
Charges constatées d'avance	133	133	-
Total général	2 597	2 755	-

Le poste « crédit d'impôt recherche (CIR) » correspond à la créance de CIR français relative à l'exercice 2023, d'un montant de 1 561 milliers, diminuée de la quote-part ayant fait l'objet d'une cession de créance auprès de la société Neftys, dans le cadre du préfinancement du CIR. La créance de CIR est récupérable de façon anticipée l'année suivant celle de sa constatation, en l'absence de résultat taxable.

Les autres débiteurs incluent notamment un montant de 516 milliers d'euros au titre des retenues de garantie dans le cadre du préfinancement partiel des créances de CIR.

Note 5 : 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€)	31/12/2023	31/12/2022
Contrat de liquidité	9	52
Comptes bancaires et caisse	2 830	6 002
Comptes à terme	2 715	5 000
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	5 553	11 054

Note 6 : Comptes de régularisation

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en K€)	31/12/2023	31/12/2022
Prestations de recherche	17	1 465
Honoraires	21	14
Assurances	84	90
Divers	12	3
Total des charges constatées d'avance	133	1 572

Le montant des produits constatés d'avance par nature s'analyse comme suit :

PRODUITS CONSTATES D'AVANCE (Montants en milliers d'euros)	31/12/2023	31/12/2022
Subvention "BIO 201" de BPI France	178	178
Total des produits constatés d'avance	178	178

Note 7 : Capitaux propres

Le capital au 31 décembre 2023 s'élève à 2 080 964,81 euros et est composé de 1.040.482.402 actions d'une valeur nominale de 0,002 euros, entièrement libérées.

Le Conseil d'Administration du 17 avril 2023 a décidé d'une première réduction de capital motivée par des pertes d'un montant total de 59,2 millions d'euros par réduction de la valeur nominale de l'action de 0,20€ à 0,01€, par imputation sur le report à nouveau. En date du 19 octobre 2023, le directeur général, agissant sur délégation du conseil d'administration du 27 septembre 2023, a décidé d'une seconde réduction de capital motivée par des pertes d'un montant total de 6 millions d'euros par réduction de la valeur nominale de l'action de 0,01€ à 0,002€, par imputation sur le report à nouveau.

Au cours de l'exercice 2023, le capital a évolué comme suit :

	Nombre d'action	Montant nominal (en millier d'euros)

Capital au 31 décembre 2022	238 297 642	47 660
Placement privé du 11 mai 2023 (1)	103 717 811	1 037
Placement privé du 18 juillet 2023 (2)	50 500 000	505
Exercice de bons de souscription d'action préfinancés (2)	82 833 400	828
Augmentation de capital du 20 novembre 2023 (3)	210 733 955	421
Conversion d'obligations convertibles (4)	350 334 130	16 772
Exercice de bons de souscription d'actions (5)	2 486 504	5
Acquisition définitive d'actions gratuites	1 578 960	16
Impact total de la réduction du nominal		-65 163
Capital au 31 décembre 2023	1 040 482 402	2 081

- (7) Augmentation de capital par voie de placement privé combinée à une offre au public, d'un montant net de 1 963 milliers d'euros, (dont 339 milliers d'euros de frais d'augmentation de capital) par l'émission de 103 717 811 actions nouvelles ordinaires d'un montant nominal de 0,01 euro. Cette opération représente une augmentation de capital de 1 037 milliers d'euros et une prime d'émission de 926 milliers d'euros.
- (8) Augmentation de capital par voie de placement direct enregistré pour un montant brut de 3,8 millions de dollars. Cette transaction a consisté en l'achat et la vente de 1 333 334 unités, chacune consistant en une (1) American Depositary Share ("ADS") ou un (1) bon de souscription préfinancé donnant droit à un (1) ADS (les « bons préfinancés »), et un (1) bon de souscription (le "bon de souscription ordinaire") donnant droit à une (1) ADS, à un prix d'achat de 2,85 \$ par unité comportant une ADS et 2,84 \$ par unité comportant un bon préfinancé. Chaque ADS représentait le droit de recevoir cent actions ordinaires nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,01 € par action. L'émission des 50 500 000 actions nouvelles ordinaires sous-jacentes aux ADS a entraîné une augmentation de capital de 505 milliers d'euros et une prime d'émission de 773 milliers d'euros. L'ensemble des bons préfinancés, représentent 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, a été exercé au cours de l'exercice, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal de 828 milliers d'euros.
- (9) Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires par émission de 210 733 954 Actions à Bons de Souscription d'Actions Remboursables (ABSAR), dont le montant, prime d'émission incluse, s'élève à environ 1,96 million d'euros, soit une augmentation de capital en numéraire de 421 milliers d'euros assortie d'une prime d'émission de 1 538 milliers d'euros.
- (10) 250 obligations détenues par Atlas Capital ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 350 334 130 actions, représentant une augmentation de capital de 16 772 milliers d'euros et une prime d'émission de (10 522) milliers d'euros (sur la base de la juste valeur des actions émises à la date de conversion).
- (11) À la suite de l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 5 milliers euros par l'émission de 2 486 504 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de 26 milliers d'euros.
- (12) 1 578 960 actions gratuites ont été définitivement acquises sur l'exercice, entraînant une augmentation du capital de 16 milliers d'euros.

Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Invest Securities, la Société détenait 1 674 279 actions propres au 31 décembre 2023, valorisées à hauteur de 9 milliers d'euros et comptabilisées en déduction des capitaux propres. La part non investie du contrat de liquidité est comptabilisée en Valeurs mobilières de placement et trésorerie pour un montant de 26 milliers d'euros au 31 décembre 2023 contre 38 milliers d'euros au 31 décembre 2022.

Prime d'émission

L'Assemblée Générale du 17 avril 2023 a décidé d'augmenter le compte « prime d'émission » d'un montant de 19 748 milliers d'euros, par contrepartie du compte « report à nouveau ».

Note 8 : Instruments de capitaux propres

Bons de souscription d'actions

L'évolution du nombre de bons en circulation sur les exercices 2022 et 2023 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2023	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2022	Attribués	Exercés	Caducs		
BSA ₂₀₁₈	10/09/2018	442 477	-	-	-	442 477	442 477
BSA ₂₀₂₀	07/04/2020	2 469 969	-	(9 556)	-	2 460 413	2 460 413
BSA ₂₀₂₁	17/06/2022	398 476	-	-	-	398 476	398 476
BSA ₂₀₂₂	14/04/2023		927 223	-	-	927 233	927 223
Bons préfinancés ₂₀	18/07/2023		828 334	(828 334)	-	-	-
BSA ₂₀₂₃₋₀₇	18/07/2023		1 333 334	-	-	1 333 334	133 333 400
BSAR ₂₀₂₃₋₁₁	17/11/2023		210 733 954	(2 477 006)	-	208 256 948	208 256 948
Total		3 310 922	213 822 845	(3 314 896)	-	213 818 871	345 818 937

Le 14 avril 2023, la Société a attribué 927 333 BSA₂₀₂₂ à ses administrateurs donnant droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 euro). Le prix d'émission est de 0,0027 euro et le prix d'exercice de 0,0544 euro. La période d'exercice BSA₂₀₂₂ se divise en 3 tranches : 1/3 des BSA sont exerçables immédiatement, 1/3 des BSA sont exerçables 1 an après la date d'attribution et 1/3 des BSA sont exerçables 2 ans après la date d'attribution. Aucune condition de présence n'est attachée aux BSA₂₀₂₂.

Dans le cadre du placement direct enregistré de juillet 2023, la Société a émis 828 334 bons préfinancés représentant 82 833 400 actions ordinaires nouvelles, qui ont été exercés au cours de l'exercice. La Société a également émis 1 333 334 bons de souscription ordinaires (les « BSA₂₀₂₃₋₀₇ »), permettant de souscrire à des American Depositary Shares (ADS) à un prix d'exercice de 2,67€ par ADS représentant 133 333 400 nouvelles actions ordinaires nouvelles potentielles supplémentaires. Ces BSA sont exerçables immédiatement et expireront trois ans après leur émission soit le 21 juillet 2026. Au 31 décembre 2023, aucun bon de souscription ordinaire n'a encore été exercé.

Dans le cadre de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, la Société a émis 210 733 954 Bons de Souscription d'Actions Remboursables (les « BSAR₂₀₂₃ »). Chaque BSAR pourra être exercé à tout moment jusqu'au 31 décembre 2026 et donnera le droit de souscrire une action ordinaire nouvelle moyennant le versement d'un prix d'exercice de 0,012 euro. Au 31 décembre 2023, 2 477 006 BSAR ont été exercés.

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

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur les exercices 2022 et 2023 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2022	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2021	Attribués	Exercés	Caducs		
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017	-	-	-	-	-	-

BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017	-	-	-	-	-	-
BSPCE ₂₀₁₉₋₁	03/04/2020	875 673		(2 152)	(42 223)	831 298	831 298
BSPCE ₂₀₁₉₋₂	03/04/2020	594 545			(4 303)	590 542	590 542
BSPCE ₂₀₂₀₋₁	22/12/2020	725 250			(84 447)	640 803	640 803
BSPCE ₂₀₂₀₋₂	22/12/2020	362 625			(8 607)	354 018	354 018
BSPCE ₂₀₂₁₋₁	15/09/2021	2 873 769			(292 376)	2 581 393	2 581 393
BSPCE ₂₀₂₁₋₂	15/09/2021	1 436 885			(146 188)	1 290 697	1 290 697
Total		6 868 747		(2 152)	(578 144)	6 288 451	6 288 451

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nb maximum d'actions pouvant être souscrites	
		31/12/2022	Attribués	Exercés	Caducs		31/12/2023
BSPCE ₂₀₁₉₋₁	04/03/2020	831,298	-	-	(76,470)	754 828	754 528
BSPCE ₂₀₁₉₋₂	04/03/2020	590,542	-	-	(38,235)	552 307	552 307
BSPCE ₂₀₂₀₋₁	12/22/2020	640,803	-	-	(155,810)	484 993	484 993
BSPCE ₂₀₂₀₋₂	12/22/2020	354 018	-	-	(78,280)	275 738	275 738
BSPCE ₂₀₂₁₋₁	9/15/2021	2,581,393	-	-	(591,386)	1 990 007	1 990 007
BSPCE ₂₀₂₁₋₂	9/15/2021	1,290,697	-	-	(295,693)	995 004	995 004
TOTAL		6 288 451	-	-	(1,235,874)	5,052,877	5,052,877

La période d'acquisition des droits des plans de BSPCE 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

Attribution gratuite d'actions (« AGA »)

L'évolution du nombre d'AGA en cours d'acquisition sur les exercices 2022 et 2023 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites en cours d'acquisition				Nombre maximum d'actions pouvant être acquises
		31/12/2022	Attribués	Acquis	Caducs	
AGA ₂₀₂₁₋₂	25/04/2021	1 591 334	-	(1 578 960)	(12 374)	-
AGA ₂₀₂₂	14/04/2023	-	18 904 158	-	(19 455)	18 884 703
Total		1 591 334	18 904 158	(1 578 960)	(12 374)	18 884 703

Le 14 avril 2023, la Société a attribué 18 904 158 AGA₂₀₂₂ permettant aux bénéficiaires de recevoir gratuitement une action ordinaire de la Société. Les AGA₂₀₂₂ étant soumises à une condition de présence d'un an puis à un an de période de conservation, 19 455 AGA₂₀₂₂ ont été annulées au cours de l'exercice en raison du départ de salariés.

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, s'élevait à 14 milliers d'euros au 31 décembre 2023.

Note 9 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2022		31/12/2023		Montant fin exercice
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	

Provisions pour litiges	-	62		62
Provisions pour perte de change	37	32	(37)	32
Provisions pour risques	75	161	(75)	161
Total provisions pour risques	112	255	- (112)	255
Provision pour charges	171	14	(171)	14
Total provisions pour charges	171	14	- (171)	14
Total provisions pour risques et charges	283	269	- (283)	269

Dans le cadre du litige avec Negma Groupe détaillé au paragraphe 2.1.2. du rapport de gestion, la Société fait l'objet de diverses demandes d'indemnités mais n'a pas conclu à la nécessité de comptabiliser de provisions pour risques en raison du sursis à statuer prononcé par le Tribunal de commerce le 9 février 2024 et de l'existence d'une procédure pénale à l'encontre de Negma.

Note 10 : Avances conditionnées

AVANCES CONDITIONNEES (Montants en K€)	BPI BIO 101 2016	AFM Téléthon	BPI BIO 201 2019	TOTAL
Au 31 décembre 2022		400	400	1 130
(+) Encaissement	-	-	-	-
(-) Remboursement	(220)	-	-	(220)
Au 31 décembre 2023	(220)	400	400	910
A 1 an au plus	110		30	140
De 1 à 5 ans		400	370	770
Supérieur à 5 ans	-	-		-

- **Avance remboursable BPI France – projet « BIO 101 »**

Dans le cadre d'un contrat signé avec BPI France le 28 novembre 2016, la Société a perçu une avance récupérable de 1 100 milliers d'euros versée en plusieurs tranches et ne portant pas intérêt en vue de la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour le traitement de l'obésité sarcopénique ». En conséquence de la réussite du projet, la Société rembourse cette avance à hauteur de 55 milliers d'euros par trimestre jusqu'au 30 juin 2024.

- **Accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 »**

Biophytis a conclu un accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon le 3 juin 2019 portant sur le développement de BIO101 (20-hydroxyecdysone) pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) dans le cadre du programme MYODA. La Société a perçu un montant de 400 milliers d'euros destiné à financer certains essais précliniques additionnels et 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 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 milliers d'euros payable par versements échelonnés pour son programme MACA avec

Macuneos (BIO201) développé dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. La Société a reçu 400 milliers d'euros en avril 2021, le reste de l'avance devant être réceptionné lors de la finalisation du programme.

Le remboursement de cette avance 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 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€. A la date du 31 décembre 2023, la société avait engagé des dépenses représentant 53% du budget du programme de recherches et développement (voir Note 15.3).

Ce projet a été suspendu en 2023 en raison des ressources financières limitées qui imposent d'établir des priorités pour le financement des programmes de R&D. Bien que cet arrêt temporaire puisse être considéré comme un échec, la Société entend négocier un report de la date de fin du programme.

Note 11 : Emprunts et dettes financières

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (montant en K€)	AUTRES EMPRUNTS OBLIGATAIRES			EMPRUNTS OBLIGATAIRES CONVERTIBLES			TOTAL
	KREOS 3M250 - Tranche 2	KREOS 676,5K€ - Tranche 3	TOTAL	KREOS 11 2021 - Tranche 1	ORNANE ATLAS	TOTAL	
Au 31 décembre 2022	2 505	521	3 026	2 250	5 700	7 950	10 976
(+) Encaissement					2 000	2 000	2 000
(+) Dépôt de garantie							
(+) Commission d'engagement / Intérêts					94	94	94
(-) Conversion					(6 250)	(6 250)	(6 250)
(-) Autre mouvement							
(-) Remboursement	(1 045)	(217)	(1 262)				(1 262)
Au 31 décembre 2023	1 460	303	1 764	2 250	1 544	3 794	5 557

11.1 Emprunts obligataires émis au profit de KREOS

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

Le contrat de prêt comprenant quatre tranches a été tiré partiellement par la Société au cours de l'exercice 2021 pour un montant total de 6,2 millions d'euros.

Les obligations non convertibles portent intérêt au taux annuel de 10% et sont remboursées en espèces en 36 versements mensuels depuis le 1er avril 2022.

Les obligations convertibles portent intérêt au taux annuel de 9,5%. La Société les remboursera 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 €.

La Société a par ailleurs 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

€. Si en cas d'exercice des BSA le cours de bourse (VWAP) de l'action Biophytis à la date d'exercice est inférieur au prix d'exercice, Kreos recevra de la Société un paiement en numéraire déterminé selon une formule tenant compte de la différence entre ces deux prix.

11.2 Emprunt obligataire convertible ATLAS

En juin 2021, la Société a mis en place un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros avec Atlas Special Opportunities LLC (le « Contrat Atlas 2021 »). Ce contrat, d'une durée de trois ans, 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) en 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 BIO101 (20-hydroxyecdysone). Au 31 décembre 2023, la Société a tiré 12 millions d'euros sur notre ligne de financement 2021 auprès d'ATLAS, correspondant aux trois premières tranches. Depuis le 31 décembre 2023, la Société a émis la quatrième tranche de 4 millions d'euros et 160 ORNANE dans le cadre de son financement obligataire 2021 avec ATLAS. A la date d'arrêté de ces états financiers et compte tenu des modalités et de la date d'expiration du contrat ATLAS au 14 juin 2024, la Société a la capacité d'émettre au maximum deux tranches supplémentaires pour un montant total de 8 millions d'euros.

Le contrat 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 2023, ces covenants sont respectés. Le contrat contient également certaines clauses restrictives habituelles et des cas de défaut, y compris en cas de changement de contrôle.

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 milliers d'euros 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 milliers d'euros),

« 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 : $V = CA / CP \times CPr$, où

« V » est le montant à rembourser au porteur.

« CPr » est le prix révisé, correspondant au 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) $P \times 1,10$.

Sur l'exercice 2023, la Société a émis 80 ORNANE (deuxième moitié de la troisième tranche) pour un montant total de 2 millions d'euros. Des primes d'émission ont été payées pour 80 milliers d'euros et des frais de transaction pour 30 milliers d'euros. Par ailleurs, 148 ORNANE de la tranche 2 et 102 ORNANE de la Tranche 3 ont été converties.

Note 12 : Echéances des dettes à la clôture

31/12/2023

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	910	140	680	90
Total des avances conditionnées	910	140	680	90
Dettes financières				
Emprunts obligataires convertibles	1 544	1 544		
Autres emprunts obligataires	4 015	1 508	2 507	
Concours bancaires courants	2	2		-
Total des dettes financières	5 761	3 254	2 507	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	5 764	5 764		-
Personnel et comptes rattachés	673	673		-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	682	682		-
Taxe sur la valeur ajoutée	-			-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	297	297		-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-			-
Autres dettes	-	-		-
Total des dettes d'exploitation	7 416	7 416	-	-
Total général	14 087	10 810	3 187	90

Note 13 : 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€)	31/12/2023	31/12/2022
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	1 475	1 866
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 475	1 866
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	211	262
Personnel charges à payer	461	593
Charges sociales à payer	682	628
Etat - charges à payer	297	94
Total des dettes fiscales et sociales	1 651	1 578
		150
Autres dettes	-	-
Total autres dettes	-	-
Total général	3 126	3 593

Note 14 : Produits et charges d'exploitation

PRODUITS D'EXPLOITATION (Montants en milliers d'euros)	31/12/2023	31/12/2022
Chiffre d'affaires - activité ordinaire	-	-
Subventions d'exploitation	-	7
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	200	165
Autres produits	4	18
Total des produits exploitation	204	190
CHARGES D'EXPLOITATION (Montants en milliers d'euros)	31/12/2023	31/12/2022
Autres Achats et Charges Externes	9 771	16 626
Impôts, taxes et versements assimilés	281	280
Frais de personnel	2 947	3 082
Charges sociales	1 480	1 352
Dotations aux Amortissements & aux Provisions	257	246
Autres charges	142	154
Total des charges exploitation	14 879	21 740
Total général (Résultat d'exploitation)	(14 674)	(21 550)

La baisse des charges externes s'explique pour l'essentiel par la fin des essais cliniques dans le cadre des programmes SARA et COVA, qui a entraîné une diminution significative des frais de sous-traitance et de consultance.

Note 15 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en milliers d'euros)	31/12/2023	31/12/2022
Intérêts reçus dans le cadre du litige Negma	-	1 000
Produits sur cession d'actions propres	8	
Reprise des provisions financières dans le cadre du litige Negma	824	16
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)	302	172
Total des produits financiers	1 135	1 189
CHARGES FINANCIERES (Montants en milliers d'euros)	31/12/2023	31/12/2022
Charges sur cession d'actions propres	29	65
Dotations pour dépréciation des actions propres	3	7
Dotations pour dépréciation des comptes courants	796	191
Dotations pour dépréciation des immobilisations financières	250	340
Dotations aux provisions dans le cadre du litige NEGMA	32	112
Autres charges financières	-	400
Charges d'intérêts	106	93

Charges financières KREOS	678	562
Pénalité financière NEGMA	-	10
Pertes de change	22	
Total des charges financières	1 916	1 780
Total Général	(781)	(591)

Note 16 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€)	31/12/2023	31/12/2022
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	11
Total des produits exceptionnels	-	11
CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2023	31/12/2022
Pénalités, amendes, dons	138	3
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	223	
Total des charges exceptionnelles	361	3

Note 17 : Impôts sur les bénéfices

Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés pour l'exercice 2023 est un produit relatif au Crédit Impôt Recherche (CIR) pour 1 561 milliers d'euros.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 168 millions d'euros au 31 décembre 2023.

Note 18 : Parties liées

18.1 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).

Les rémunérations dues aux dirigeants de Biophytis au cours de l'exercice 2023 sont les suivantes :

REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	Fonction	31/12/2023				Jetons de présence	Total
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Avantage en nature		
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	250	38	90	29	40	447
Mr Claude. Allary	Membre du Conseil d'Administration					40	40
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration					40	40
Mr Dimitri BATSIS	Membre du Conseil d'Administration					20	20
Mr Jean MARIAN	Membre du Conseil d'Administration					40	40
Total rémunérations des dirigeants		250	38	90	29	180	587

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

18.2 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, approuvée par le conseil d'administration du 13 mai 2019, en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné à hauteur de 2,1 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 demandes 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 90 milliers d'euros et 90 milliers d'euros pour les exercices 2022 et 2023, respectivement) et sont amortis sur une durée de 19 ans.

18.3 Contrat de consultant conclu avec Successful Life

Le 1er janvier 2021, nous avons conclu une convention de services avec Successful Life SAS détenue par Jean Mariani, administrateur de la Société. Cette convention, d'une durée initiale d'un an, renouvelable tacitement, a été approuvée par le Conseil du 9 mars 2021. 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.

18.4 Conventions d'indemnisation avec les administrateurs de la Société

Au cours de l'exercice 2021, après approbation de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2021, la Société a signé des conventions d'indemnisation avec ses administrateurs, assurant à ces derniers une couverture par une police d'assurance et une indemnisation en cas d'actions en responsabilité personnelle à leur encontre en relation avec l'exercice de leur mandat social.

Note 19 : Engagements hors bilan

19.1 Indemnités de départ à la retraite

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en K€)	31/12/2023	31/12/2022
Montant des engagements	238	183

La variation de la provision entre 2022 et 2023 est liée à l'évolution des hypothèses actuarielles, comme suit :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2023	31/12/2022
	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)	3,17%	3,77%
Table de mortalité	INSEE : TH/TF 2017-2019	INSEE: TH/TF 2016-2018
Taux de revalorisation des salaires	3,5%	3%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales	47%	44%

19.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

La Société loue 504 m² pour ses locaux au sein de Sorbonne Université pour un loyer annuel de 190 milliers d'euros HT.

19.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements donnés (en milliers d'euros)

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2023
Avance remboursable	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2016 et au plus tard le 31	260	0

BPI - projet "Sarcob"	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 remboursable BPI France – "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1 ^{er} janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.	1 100	110

19.4 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 milliers d'euros, 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 milliers d'euros. De la même façon, la société paiera une redevance minimum garantie de 50 milliers d'euros 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.

19.5 Autres Engagements donnés

Comme prévu par les termes des « venture loan agreements » conclus avec Kreos le 10 septembre 2018 (voir Note 11.1) et le 19 Novembre 2021 (voir Note 11.1), la Société a octroyé un nantissement de ses actifs (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.

Note 20 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société Biophytis au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2023	Exercice 2022
Cadres	22,4	23,0
Total effectifs moyens	22,4	23,0

Note 21 : 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
				Brute	Nette		
INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL (Brésil)	168	(766)	94,6%	295	-	642	(40)
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	0	(1 543)	100%	1	-	1 683	(96)

Note 22 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en K€	31/12/2023		31/12/2022	
	GRANT THORNTON	KPMG	GRANT THORNTON	KPMG
Mission de commissariat aux comptes	85	303	92	341
Services autre que la certification aux comptes				
Sous total	85	303	92	341
Autres prestations rendues				
- Fiscale				
- Autres				
Sous total	-	-	-	-
Total	85	303	92	341

6 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES

a. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2023

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
S.A. au capital de € 5 497 100
775 726 417 RCS Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

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 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans la section " Continuité d'exploitation " de la note 3.1 « Principes d'établissement des états financiers » de l'annexe des comptes consolidés.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L.821-53 et R.821-180 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », 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 au paragraphe « Utilisation de jugements et d'estimations » de la note 3.1 « Principe d'établissement des états financiers » 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 3.15 et 3.10 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.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

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

Objectif et démarche d'audit

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.821-55 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.

<i>Paris La Défense, le 8 avril 2024</i> <i>KPMG SA</i>	<i>Neuilly-sur-Seine le 8 avril 2024</i> <i>Grant Thornton</i>
<i>Cédric Adens</i> <i>Associé</i>	<i>Olivier Bochet</i> <i>Associé</i>

b. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels au 31 décembre 2023

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
S.A. au capital de € 5 497 100
775 726 417 RCS Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'assemblée générale de la société Biophytis S.A.,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Biophytis S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport.

INCERTITUDE SIGNIFICATIVE LIEE A LA CONTINUITE D'EXPLOITATION

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans la section " Continuité d'exploitation " de la note 2.1 « Principes d'établissement des comptes » de l'annexe des comptes annuels.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », 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 et 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.

VERIFICATIONS SPECIFIQUES

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

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-6 du code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L.225-37-4 du code de commerce.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

RESPONSABILITES DES COMMISSAIRE AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 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

Le: 8 avril 2024 à: Neuilly-sur-Seine et Paris La Défense

Grant Thornton SAS
Membre français de Grant
Thornton International

KPMG SA

Olivier
Bochet

Cédric
Adens