



NEW THERAPEUTICS FOR AGING DISEASES

Document de Référence 2015

**LA BIOTECH
SPÉCIALISTE
DES MALADIES
DU VIEILLISSEMENT**



Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 1.239.100 €
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent Document de référence le 28 Avril 2016 sous le numéro R.16-036. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.biophytis.com/)

Table des matières

1. PERSONNES RESPONSABLES	14
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	14
1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE.....	14
1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	14
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	15
2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	15
2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	15
2.3. INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	15
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	16
3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	16
4. FACTEURS DE RISQUE	18
4.1. RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE	20
4.1.1. <i>Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains</i>	<i>20</i>
4.1.2. <i>La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important</i>	<i>22</i>
4.1.3. <i>Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société</i>	<i>22</i>
4.1.4. <i>Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel.....</i>	<i>22</i>
4.1.5. <i>L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues.....</i>	<i>23</i>
4.1.6. <i>Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société</i>	<i>23</i>
4.1.7. <i>La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....</i>	<i>23</i>
4.1.8. <i>La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires</i>	<i>24</i>
4.1.9. <i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés</i>	<i>24</i>
4.1.10. <i>La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne</i>	<i>25</i>
4.1.11. <i>La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses co-contractants et de ses sous-traitants</i>	<i>25</i>
4.2. RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES	26
4.2.1. <i>Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....</i>	<i>26</i>
4.2.2. <i>Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société</i>	<i>27</i>
4.2.3. <i>Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements</i>	<i>28</i>
4.2.4. <i>Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences</i>	<i>29</i>
4.2.5. <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i>	<i>33</i>
4.2.6. <i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels</i>	<i>34</i>
4.3. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT	34
4.4. RISQUES FINANCIERS	34
4.4.1. <i>Risque de dilution</i>	<i>34</i>
4.4.2. <i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	<i>35</i>

<i>Le Groupe a enregistré des pertes opérationnelles et accumulé un déficit et pourrait ne jamais être profitable</i>	35
4.4.3. <i>Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables</i>	35
<i>Les déficits reportables accumulés du Groupe pourraient ne pas être imputables sur les bénéfices futurs</i>	35
4.4.4. <i>Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche</i>	36
4.4.5. <i>Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques</i>	37
<i>La Société bénéficie d'avances publiques et, en cas de cessation de ces avances, devrait avoir recours à d'autres sources de financement</i>	37
<i>La Société pourrait ne plus bénéficier de subventions publiques dans les années à venir</i>	37
4.4.6. <i>Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante</i> ..	38
4.5. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES	38
4.6. RISQUES DE MARCHÉ	43
4.6.1. <i>Risques de liquidité</i>	43
4.6.2. <i>Risques de change</i>	44
4.6.3. <i>Risque de crédit</i>	44
4.6.4. <i>Risques de taux d'intérêt</i>	44
4.6.5. <i>Risques sur actions</i>	44
4.7. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	45
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	46
5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	46
5.1.1. <i>Dénomination sociale de la Société</i>	46
5.1.2. <i>Lieu et numéro d'enregistrement de la Société</i>	46
5.1.3. <i>Date de constitution et durée</i>	46
5.1.4. <i>Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable</i>	46
5.1.5. <i>Etablissement principal</i>	46
5.1.6. <i>Historique de la société</i>	46
5.2. INVESTISSEMENTS	49
5.2.1. <i>Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices</i>	49
5.2.2. <i>Principaux investissements en cours de réalisation</i>	49
5.2.3. <i>Principaux investissements réalisés</i>	49
6. APERÇU DES ACTIVITES	50
6.1. POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT	51
6.1.1. <i>Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement</i>	51
6.1.2. <i>La plateforme de recherche de candidats médicaments</i>	52
6.1.3. <i>La stratégie de développement de candidats médicaments</i>	55
6.1.4. <i>Le pipeline</i>	56
6.1.5. <i>Le modèle économique</i>	58
6.2. PROGRAMME SARCOPENIE ET AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES	63
6.2.1. <i>Maladie et épidémiologie</i>	63
6.2.2. <i>Hypothèse médicale</i>	68
6.2.3. <i>Preuve de concept</i>	75
6.2.4. <i>Concurrence</i>	81
6.2.5. <i>Prochaines étapes de développement</i>	85
6.2.6. <i>Développement de BIO103 sur d'autres dystrophies musculaires</i>	87
6.3. PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)	88
6.3.1. <i>Maladie et épidémiologie</i>	88
6.3.2. <i>Hypothèse scientifique</i>	90
6.3.3. <i>Preuve de concept</i>	96
6.3.4. <i>Concurrence</i>	103
6.3.5. <i>Prochaines étapes de développement</i>	106
6.3.6. <i>Développement de BIO203</i>	108
6.4. ORGANISATION DE LA SOCIETE	108
6.4.1. <i>Organisation</i>	108

6.4.2. Comité Scientifique	110
7. ORGANIGRAMME	113
7.1. ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE	113
7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS	113
7.3. FLUX FINANCIERS DU GROUPE	114
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....	115
8.1. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS.....	115
8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	116
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	117
9.1. PRESENTATION GENERALE	117
9.1.1. <i>Présentation générale</i>	117
9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES	117
9.2.1. <i>Formation du résultat opérationnel et du résultat net</i>	117
9.2.2. <i>Analyse du bilan</i>	122
10. TRESORERIE ET CAPITAUX	125
10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	125
10.1.1. <i>Financement par le capital</i>	125
10.1.2. <i>Financement par le crédit d'impôt recherche</i>	125
10.1.3. <i>Financement par avances remboursables et subventions</i>	126
10.1.4. <i>Financement par emprunts</i>	129
10.1.5. <i>Engagements hors bilan</i>	130
10.2. FLUX DE TRESORERIE.....	131
10.2.1. <i>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</i>	131
10.2.2. <i>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements</i>	131
10.2.3. <i>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</i>	131
10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	132
10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	132
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	132
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE.....	133
11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	133
11.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	134
11.2.1. <i>Politique de protection de la propriété industrielle</i>	134
11.2.2. <i>Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée</i>	135
11.2.3. <i>Litiges</i>	142
11.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	143
11.3.1. <i>Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière</i>	143
11.3.2. <i>Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle</i>	144
11.4. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE	146
11.4.1. <i>Les Marques</i>	146
11.4.2. <i>Les Noms de domaine</i>	149
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES	150
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	150
12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	150
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	151

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	152
14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	152
14.1.1. <i>Composition du Conseil d'administration</i>	152
14.1.2. <i>Autres mandats sociaux</i>	154
14.1.3. <i>Biographies des administrateurs</i>	155
14.1.4. <i>Direction de BIOPHYTIS BRESIL</i>	157
14.1.5. <i>Direction de BIOPHYTIS INC.</i>	158
14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE .	158
14.3. ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE	158
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	160
15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	160
15.2. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX	167
15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	168
15.4. ELEMENTS DE REMUNERATION ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE	169
15.5. PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	169
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	170
16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE	170
16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE	170
16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	170
16.3.1. <i>Conseil d'administration</i>	170
16.3.2. <i>Comités spécialisés</i>	171
16.3.3. <i>Comité d'Audit</i>	172
16.3.4. <i>Comité Scientifique</i>	173
16.3.5. <i>Comité de Rémunérations et de Gouvernance</i>	174
16.3.6. <i>Censeurs</i>	176
16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	176
16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	178
17. SALARIÉS.....	180
17.1. NOMBRE DE SALAIRES ET REPARTITION PAR FONCTION	180
17.1.1. <i>Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de référence</i>	180
17.1.2. <i>Nombre et répartition des effectifs</i>	180
17.1.3. <i>Statut collectif</i>	180
17.1.4. <i>Clauses des contrats de travail</i>	181
17.1.5. <i>Durée du travail</i>	181
17.1.6. <i>Litiges</i>	181
17.1.7. <i>Rémunération</i>	181
17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	181
17.3. PARTICIPATION DES SALAIRES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	182
17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	182
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	183
18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	183
18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	185
18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	185
18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE	185
18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	185

18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE	185
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS.....	186
19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE	186
19.2. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	186
19.3. RAPPORTS DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2015 ET 2014	187
20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	192
20.1. COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN IFRS.....	192
20.1.1. <i>Etat de situation financière</i>	192
20.1.2. <i>Compte de résultat</i>	193
20.1.3. <i>Etat du Résultat Global</i>	194
20.1.4. <i>Variation des capitaux propres</i>	195
20.1.5. <i>Tableau des flux de trésorerie</i>	196
20.1.6. <i>Notes aux Etats financiers IFRS</i>	197
20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	240
20.3. ETATS FINANCIERS	240
20.4. VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES	240
20.4.1. <i>Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS - Exercices clos aux 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014</i>	240
20.5. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	242
20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	242
20.6.1. <i>Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices</i>	242
20.6.2. <i>Politique de distribution</i>	242
20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	242
20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	242
21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	243
21.1. CAPITAL SOCIAL	243
21.1.1. <i>Montant du capital social</i>	243
21.1.2. <i>Titres non représentatifs du capital</i>	243
21.1.3. <i>Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société</i> .	243
21.1.4. <i>Acquisition par la Société de ses propres actions</i>	243
21.1.5. <i>Capital potentiel</i>	246
21.1.6. <i>Capital autorisé</i>	250
21.1.7. <i>Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option</i>	254
21.1.8. <i>Historique du capital social</i>	254
21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	257
21.2.1. <i>Objet social</i>	257
21.2.2. <i>Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction</i>	257
21.2.3. <i>Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i>	266
21.2.4. <i>Modalités de modification des droits des actionnaires</i>	267
21.2.5. <i>Assemblées générales d'actionnaires</i>	267
21.2.6. <i>Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle...</i>	270
21.2.7. <i>Offres publiques</i>	271
21.2.8. <i>Stipulations particulières régissant les modifications du capital</i>	271
22. CONTRATS IMPORTANTS	272
22.1. CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION	272

22.1.1.	<i>Contrat de mise à disposition de plateforme technique et services associés</i>	272
22.1.2.	<i>Convention d'accueil et de mise à disposition de matériel</i>	272
22.1.3.	<i>Contrats de recherche et collaboration</i>	273
22.1.4.	<i>Contrats d'exploitation</i>	273
22.1.5.	<i>Contrats de conseils scientifiques – Key opinion leaders</i>	273
22.2.	SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT	274
22.3.	AUTRES CONTRATS	275
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	276
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	277
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	278
26.	GLOSSAIRE	279
27.	ANNEXES	288
27.1.	COMPTES SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ ÉTABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DÉCEMBRE 2015	288
27.1.1.	<i>Bilan – Actif</i>	288
27.1.2.	<i>Bilan – Passif</i>	289
27.1.3.	<i>Compte de résultat</i>	290
27.1.4.	<i>Annexe des comptes annuels</i>	291
27.2.	RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS	322

REMARQUES GÉNÉRALES

Définitions

Dans le présent Document de référence, et sauf indication contraire :

*Les termes la « **Société** » ou « **Biophytis** » désignent la société Biophytis SA dont le siège social est situé 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris, France, immatriculée au Registre de Commerce de Paris sous le numéro 492 002 225.*

En application de l'article 28 du Règlement CE n°809/2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- Les comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 31 décembre 2014, présentés aux pages 181 à 234, ainsi que le rapport du commissaire aux comptes afférent, présentés à la page 235, du document de base enregistré auprès de l'AMF le 18 Juin 2015 sous le numéro I.15-0055

- Les comptes annuels de la Société au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 présentés aux pages 279 à 300, ainsi que les rapport du commissaire aux comptes afférent, présenté aux pages 301 à 304 du document de base, enregistré auprès de l'AMF le 18 Juin 2015 sous le numéro I.15-0055

Avertissement

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché sur lequel celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Le présent Document de référence comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent Document de référence pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »).

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risque décrits à la section 4 « Facteurs de risque » du présent Document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait

susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure en annexe au présent Document de référence.

Mot du Président

2015 a été une année charnière et riche en promesses pour l'avenir de Biophytis.

En introduisant la société sur Alternext, puis en réalisant un placement privé, correspondant à une augmentation de capital de 16 M€, nous avons levé les moyens financiers pour renforcer une équipe riche en compétences et en expérience, qui a immédiatement engagé la préparation des études cliniques de phase 2b de nos deux candidats médicaments Sarconeos dans l'obésité sarcopénique et Macuneos dans la DMLA forme sèche. Ces deux candidats visent des indications aujourd'hui sans traitement qui affectent des millions de patients à travers le monde. Notre objectif est maintenant de terminer la préparation de ces deux études, en conduisant les études préalables à l'obtention des autorisations réglementaires, puis de lancer ces deux études.

En quoi l'année 2015 a-t-elle été charnière pour Biophytis ?

Biophytis a tout d'abord consolidé sa propriété industrielle : Deux nouveaux brevets ont été déposés en avril et mai 2015 sur la technologie MACULIA. Par ailleurs, la société a procédé au rachat des parts de propriété industrielle détenues par les partenaires privés Metabrain Research et Iris Pharma. Enfin, deux accords d'exploitation exclusive regroupant l'ensemble des brevets ont été signés sur chacune des technologies avec les partenaires académiques publics fixant notamment les conditions financières de cette exploitation.

Biophytis s'est par ailleurs renforcée dans tous les aspects de son activité en attirant des professionnels expérimentés aux fonctions clés. Deux nouveaux administrateurs ont été nommés : Marie-Claire Janailhac-Fritsch, actuellement Présidente du Conseil d'Administration du groupe côté GUERBET, et Nadine Coulm, actuellement Directrice des Relations Investisseurs pour le groupe FNAC après avoir occupé les mêmes fonctions pour les groupes Danone, puis Casino. Trois nouveaux membres du Comité de Direction ont été recrutés : Philippe Guillet, Directeur Médical, Philippe Dupont, Directeur des Opérations et Pierre Dilda, Directeur de la Recherche.

Où en êtes-vous dans le développement clinique de vos produits ?

Biophytis a engagé la préparation des études cliniques de phase 2b au lendemain de l'IPO, en particulier celle de Sarconeos sur l'obésité sarcopénique.

Un partenariat a été signé avec l'américain Patheon, pour faire le scale-up industriel et lancer la production des lots cliniques du candidat médicament Sarconeos. Ces lots seront utilisés pour l'étude de phase 2b qui démarrera en Europe dès obtention des autorisations des instances réglementaires concernées.

Le protocole clinique a été précisé, en collaborant avec des cliniciens référents en Europe et aux Etats-Unis, et les principaux centres d'investigation clinique en France et en Belgique ont été sélectionnés, dans l'objectif de recruter les 180 patients de l'étude en Europe. Nous avons décidé plus récemment d'ajouter un groupe de 120 patients qui seront recrutés aux Etats-Unis, notre premier marché pour cette indication, portant à 300 patients les effectifs de cette étude internationale.

Un avis scientifique favorable a été donné sur le plan de développement clinique et réglementaire de Sarconeos par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, l'autorité réglementaire belge). Celui-ci comprend en particulier la réalisation d'une étude de pharmacocinétique chez des volontaires sains âgés, qui va se dérouler au deuxième semestre 2016 en Belgique. Nous prévoyons par ailleurs de conduire une seconde étude afin de préciser la population ciblée et pré-recruter les patients de la phase 2 dans les principaux centres en Europe et aux Etats-Unis. Cet avis scientifique est la première étape du processus d'approbation réglementaire de la phase 2b de Sarconeos, et devrait conduire en 2017 aux

autorisations des agences concernées : AFMPS (Belgique), ANSM (France), EMA (Europe), FDA (USA).

Le développement clinique et réglementaire de Macuneos suit le même schéma que celui de Sarconeos avec un décalage de 6 mois, le projet Sarconeos ayant été priorisé au lendemain de l'IPO : nous travaillons en ce moment sur le scale-up industriel et la production des lots cliniques de Macuneos, préparons une étude complémentaire de pharmacocinétique chez le volontaire sain âgé, précisons le plan de développement clinique et réglementaire en concertation avec des cliniciens référents en Europe et aux Etats-Unis. Notre objectif est d'obtenir les autorisations des agences concernées en Europe et aux Etats-Unis en 2017 pour lancer cette étude. Cette étude est particulièrement lourde, impliquant plus de 180 patients en Europe dans une vingtaine de centres, avec une période d'investigation de plus de 18 mois. Enfin, devant l'intérêt suscité par notre technologie aux Etats-Unis et augmenter la puissance de cette étude, quitte à en décaler le démarrage, nous avons décidé d'ajouter un groupe de 120 patients dans cette région.

Quelles sont vos perspectives de développement aux Etats-Unis ?

Biophytis est une société qui développe des candidats médicaments pour un marché mondial en pleine croissance, les maladies liées à l'âge, avec des technologies uniques, de niveau international, protégées dans la plupart des pays développés, ainsi que les BRICS.

Notre premier marché est cependant de loin le marché nord-américain et nous avons décidé au lendemain de l'IPO, ce qui n'était pas prévu initialement, de nous développer au sein de l'écosystème des biotechs nord-américaines cotées.

En août, nous avons fait un placement privé de 6 M€ qui a été intégralement souscrit par un investisseur institutionnel nord-américain, complétant les montants levés à l'IPO.

En octobre, Biophytis a contractualisé avec une société renommée de services de relations investisseurs basée à New York : LifeSci Advisors qui a commencé la couverture d'analyse de Biophytis en février 2016. Plusieurs roadshows ont été organisés et Biophytis était représentée pour la première fois à la semaine JP Morgan de San Francisco.

En novembre, la filiale américaine Biophytis Inc a été enregistrée au Delaware, avec une représentation à Boston. Nous avons ainsi bénéficié de l'appui scientifique de deux cliniciens américains de renommée mondiale travaillant dans ce hub biotech, Roger Fielding (Tuft Medical University) qui nous conseille dans le développement de Sarconeos, et Ivana Kim (Harvard Medical University), dans le développement de Macuneos.

Plus récemment, nous avons décidé en concertation avec les cliniciens américains intéressés par nos technologies, d'étendre les 2 études cliniques aux Etats-Unis en ajoutant un groupe de 120 patients pour chacune de ces études. C'est une décision très structurante, qui nous conduit à retarder le lancement de ces études, devant obtenir les autorisations de la FDA, mais en contrepartie augmente fortement la puissance et la valeur de ces études qui prennent une dimension internationale.

2016 sera pour Biophytis l'année de son implantation aux Etats-Unis, premier marché mondial des biotechnologies.

Table de concordance

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent document de référence :

Les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF),

Les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du code de commerce) ;

Rapport financier annuel	Document de référence
1. Attestation du responsable du rapport financier annuel	§ 1.2
2. Comptes annuels consolidés - normes IFRS	§ 20.1
3. Comptes annuels sociaux - normes françaises	§ 27.1
4. Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS	§ 20.4.1
5. Communiqué relatif aux honoraires du commissaires aux comptes	§ 20.1
6. Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels établis en normes françaises	§ 27.3

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Stanislas Veillet,
Président-Directeur Général

1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

Paris, le 28 Avril 2016

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent Document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et que les informations contenues dans le présent document de référence présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu du contrôleur légal des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle il indique avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent Document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du Document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux.

Le rapport d'audit des Commissaires aux Comptes sur les comptes établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 contient une observation. »

1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Jean-Christophe Montigny
Directeur administratif et financier
Adresse : 102 avenue Gaston Roussel, parc Biocitech, 93230 Romainville
Téléphone : 01 41 83 66 00
Adresse électronique : investors@biophytis.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

GRANT THORNTON

Adresse : 100 rue de Courcelles, 75017 Paris

Représenté par M. Laurent BOUBY

Date de nomination : 16 avril 2015

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

INSTITUT DE GESTION ET D'EXPERTISE COMPTABLE – IGEC

Adresse : 3 rue Léon Jost, 75017 Paris

Représenté par M. Pascal LECLERC

Date de nomination : 16 avril 2015

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

2.3. INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUELES

SARL JEAN PIERRE RODET, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Adresse : 16 place Saint Louis, 92380 Garches

Représentée par Jean-Pierre RODET

Date de renouvellement : 6 juin 2013

Durée du mandat : 6 ans

Date de démission : 31 août 2015

DEXTER, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles

Adresse : 21 rue du Midi, 92200 Neuilly sur Seine

Représentée par Philippe GAY

Date de nomination : 6 juin 2013

Durée du mandat : 6 ans

Date de démission : 2 septembre 2015

Ces commissaires aux comptes ont démissionné dans le respect des dispositions de l'article 19 du code de déontologie du commissaire aux comptes

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 » du Document de référence.

Ces données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relation avec les informations contenues dans les sections 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux ».

Bilans simplifiés en euros Normes IFRS	31/12/2015 audité	31/12/2014 audité
TOTAL ACTIF	13 516 573	386 856
Actifs non courants	2 710 280	19 925
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	<i>2 243 829</i>	<i>-</i>
<i>dont immobilisations corporelles</i>	<i>194 423</i>	<i>19 586</i>
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	<i>272 028</i>	<i>339</i>
Actif courants	10 806 293	366 931
<i>dont autres créances</i>	<i>1 396 941</i>	<i>357 570</i>
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>9 409 352</i>	<i>9 362</i>
TOTAL PASSIF	13 516 573	386 856
Total des capitaux propres	11 666 015	(1 128 894)
<i>Capitaux Propres, part du groupe</i>	<i>11 697 020</i>	<i>(1 098 852)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	<i>(31 005)</i>	<i>(30 042)</i>
Passifs non courants	428 391	561 697
<i>dont engagements envers le personnel</i>	<i>24 997</i>	<i>24 890</i>
<i>dont dettes financières non courantes</i>	<i>403 394</i>	<i>536 808</i>
Passifs courants	1 422 167	954 053
<i>dont dettes financières courantes</i>	<i>399 398</i>	<i>187 865</i>
<i>dont provisions</i>	<i>-</i>	<i>3 700</i>
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	<i>607 565</i>	<i>377 643</i>
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	<i>361 204</i>	<i>384 845</i>
<i>dont autres créditeurs et dettes diverses</i>	<i>54 000</i>	<i>-</i>

Comptes de résultat simplifiés en euros Normes IFRS	31/12/2015 audité 12 mois	31/12/2014 audité 12 mois
Produits opérationnels	539 284	425 124
<i>dont chiffre d'affaires net</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
Charges opérationnelles	(3 638 094)	(1 099 102)
Résultat opérationnel	(3 098 810)	(673 978)
Résultat net	(3 289 041)	(709 768)
<i>Résultat net par action</i>	<i>(0,68)</i>	<i>(0,94)</i>

Tableaux des flux de trésorerie simplifiés	31/12/2015 audité	31/12/2014 audité
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(3 209 333)	(658 887)
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	<i>(2 404 903)</i>	<i>(924 725)</i>
<i>Dont variation du BFR</i>	<i>(804 430)</i>	<i>265 839</i>
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	(6 190)	(2 659)
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	12 633 759	615 767
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	9 420 482	(45 535)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	(12 650)	32 884
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	9 407 832	(12 650)

Niveau d'endettement net de la Société (en euros)	31/12/2015 audité	31/12/2014 audité
Normes IFRS		
+ Dettes financières non courantes	403 394	536 808
+ Dettes financières courantes	399 398	187 865
- Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409 352 ⁽¹⁾	9 362 ⁽²⁾
Total endettement net	(8 606 559)	715 311

(1) Hors concours bancaires courants de 1 520 euros

(2) Hors concours bancaires courants de 22 012 euros

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent document de base, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Biophytis a développé un portefeuille de produits innovants à différents stades de développement qui s'adresse aux pathologies de dégénérescence liée à l'âge.

Les deux technologies de produits en développement concernent deux types de pathologies : la sarcopénie (dégénérescence des *muscles squelettiques*) et la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge).

La société a concentré l'essentiel de ses investissements au développement de deux produits Sarconeos (sarcopénie) et Macuneos (DMLA sèche), en développement clinique. Par ailleurs, la société a prolongé ses recherches en constituant des produits de 2^{ème} génération, BIO103 (sarcopénie) et BIO203 (DMLA), en phase de développement préclinique.

La société doit encore franchir de nombreuses étapes avant de pouvoir commercialiser Sarconeos et Macuneos. Cette commercialisation soit par Biophytis, soit par un tiers licencié, pourra avoir lieu après avoir passé avec succès les différentes phases cliniques, puis avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Il est précisé qu'à la date du présent Document de référence, la Société n'a signé aucun contrat de licence avec un laboratoire pharmaceutique.

Biophytis attire donc l'attention des lecteurs sur les risques liés à l'absence de chiffre d'affaires en attendant une première vente de licences de Sarconeos et Macuneos qui pourrait intervenir au cours de l'exercice 2018, et à ceux inhérents aux résultats des essais cliniques.

Les principaux facteurs de risque liés à la Société ou son secteur d'activité sont présentés ci-dessous :

Paragraphes	Typologies de risque	Risques
4.1.1	Risques liés aux produits	Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains
4.1.2		La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important
4.1.3		Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société
4.1.4		Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel
4.1.5		L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues
4.1.6		Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société
4.1.7		La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès
4.1.8		La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires
4.1.9		Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés
4.1.10		La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne
4.1.11		La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants
4.2.1	Risques juridiques et réglementaires	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif
4.2.2		Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société
4.2.3		Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements
4.2.4		Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences
4.2.5		Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits
4.2.6		Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels
4.3	Risques industriels liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement	

Paragraphes	Typologies de risque	Risques
4.4.1	Risques financiers	Risque de dilution
4.4.2		Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles
4.4.3		Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables
4.4.4		Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche
4.4.5		Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques
4.4.6		Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante
4.4.7		Risques liés aux changements de méthodes comptables dans les comptes sociaux
4.5	Assurance et couverture des risques	
4.6.1	Risques de marché	Risques de liquidité
4.6.2		Risques de change
4.6.3		Risque de crédit
4.6.4		Risques de taux d'intérêt
4.6.5		Risques sur actions
4.7	Faits exceptionnels et litiges	

4.1. RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE

4.1.1. Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains

La Société mène des programmes précliniques (BIO103 et BIO203) et cliniques (Sarconeos et Macuneos) ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour le traitement de la sarcopénie et de la DMLA.

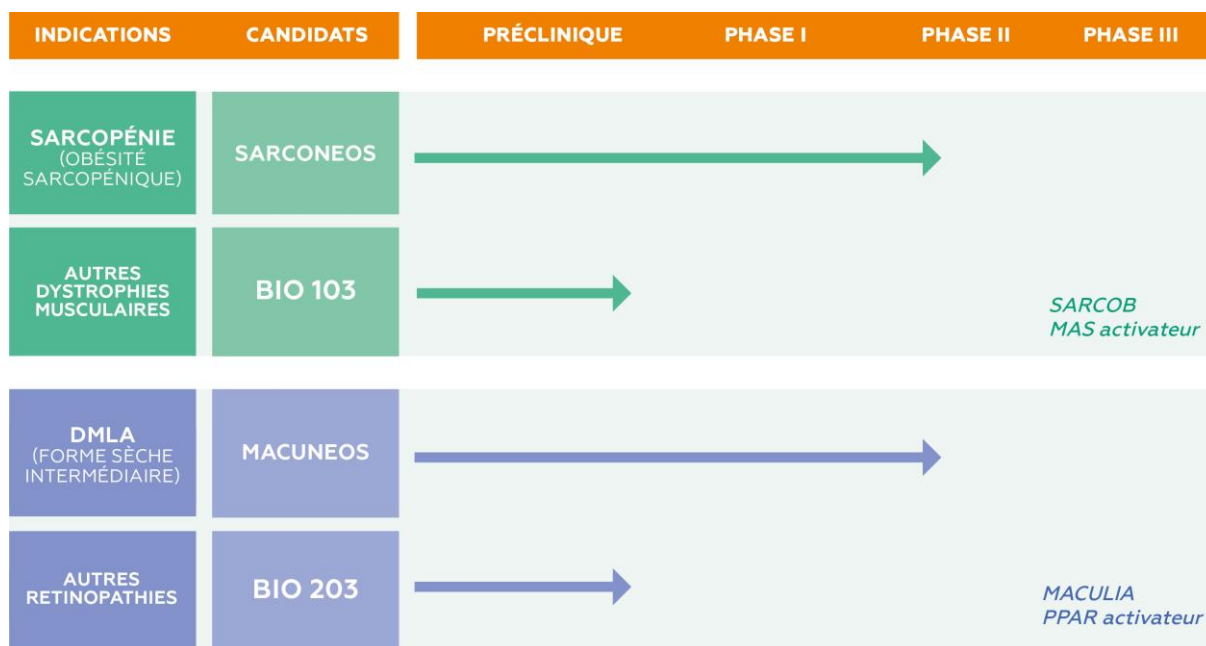
Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux se déroulant en plusieurs phases distinctes, chacune étant coûteuse et pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et de la commercialisation du produit.

En outre, les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels ses produits pourraient être commercialisés, peuvent avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues. La Société ne peut par conséquent garantir que les essais cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou que ces essais cliniques seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

De manière générale, le temps de développement d'un médicament en santé humaine est long, souvent supérieur à 10 ans, entre la découverte de la molécule (candidat médicament) et la mise à disposition du médicament pour des patients.

Dans le cas du développement d'un médicament visant une population large, les phases de sélection et précliniques peuvent durer de 2 à 4 ans. Les phases I (études simple dose et multiples doses) peuvent prendre entre 1 à 2 ans, suivies de phases II qui peuvent prendre entre 2 et 4 ans, puis d'une ou plusieurs phases III prenant en tout 3 à 5 ans. Enfin l'Autorisation de Mise sur le Marché peut prendre de 1 à 3 ans. Néanmoins ces durées approximatives demeurent très variables en fonction de la nature des candidats-médicaments (nouvelle entité chimique, produit biologique) et des pathologies ciblées (maladies rares ou traitement thérapeutique aigu ou chronique).

Depuis le début de ses activités en 2006, la Société a développé 2 plateformes technologiques de recherche. Les étapes déjà réalisées par la Société à la date du présent Document de référence sont les suivantes :



La Société pourrait ne pas obtenir les autorisations auprès des agences réglementaires pour démarrer les études cliniques prévues, éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients afin de participer aux essais cliniques. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

L'entrée en phase III ou la commercialisation de certains candidats médicaments exposera des échantillons de population plus larges au candidat-médicament en question qui pourraient ainsi révéler des problèmes de sécurité, des effets secondaires indésirables, une absence d'efficacité ou des interactions qui n'auraient jusqu'alors pas été prévues ni détectées. Par ailleurs, les études de phase III peuvent également déclencher ou aggraver des pathologies préexistantes ou non, inconnues actuellement, ce qui pourrait retarder, voire interrompre le développement des produits concernés. En outre, la réalisation de certaines études cliniques pourrait nécessiter la conclusion de partenariats par la Société, notamment pour les besoins d'une large étude de phase III. En conséquence la Société sera soumise aux risques décrits aux paragraphes 4.1.2 et 4.2.2 du présent Document de référence.

4.1.2. La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important

La Société envisage de conduire les essais cliniques de phase III en partenariat. Cette démarche nécessitera de passer des accords avec des laboratoires pharmaceutiques qu'elle n'est pas certaine à ce jour de conclure (se référer au paragraphe 4.2.2 ci-dessous). Par ailleurs, la conduite de ces essais cliniques nécessitera d'importantes ressources financières, dont la Société pourrait ne pas disposer. Par conséquent, la capacité de la Société à engager de telles ressources dépendra de sa capacité à obtenir un financement adéquat.

Tout retard, insuffisance, ou incapacité à obtenir un tel financement ou l'impossibilité de l'obtenir à un coût acceptable pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III pour le Sarconeos et Macuneos dans le ou les pays concernés et pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.3. Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société

Les produits de la Société pourront être amenés à être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments. La Société mènera des études afin d'évaluer les risques d'interactions de ses produits avec d'autres médicaments et traitements pris conjointement. Ces études ne peuvent, par nature, couvrir toutes les combinaisons possibles. De plus, il ne peut être garanti que les produits de la Société n'auront pas d'interaction négative avec d'autres médicaments ou traitements parmi des populations non couvertes par les études ou que de telles interactions ne se révéleront pas une fois les produits mis sur le marché. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables, inacceptables ou non détectés ou réduire ou anéantir l'efficacité des produits de la Société, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial des produits de la Société, ralentir leur développement, et, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.4. Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel

La Société opère sur un segment de marché concurrentiel (se référer au 6.2.4 et 6.3.4). Les laboratoires pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie, les institutions, les universités et les autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques à la sarcopénie et la DMLA.

La Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des produits alternatifs concurrençant avec succès les produits de la Société, en termes d'efficacité, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux produits de la Société ou les rendant obsolètes. Par ailleurs, la Société ne peut garantir que des concurrents n'obtiendront pas une AMM de leurs produits avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses propres produits.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources supérieures en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits.

4.1.5. L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues

La Société développe des candidats médicaments destinés au traitement de l'obésité sarcopénique et de la DMLA sèche. A la date du présent Document de référence, il n'existe pas de candidat médicament de ce type dont la mise sur le marché aurait été autorisée par les autorités réglementaires compétentes.

De ce fait, les perspectives de développement et de rentabilité des candidats médicaments, leur innocuité, leur efficacité ainsi que leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs, sont incertaines. Les données précliniques et cliniques sur la sécurité et l'efficacité de ces candidats médicaments sont encore limitées. Non seulement les tests sur les animaux ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats qui seront obtenus chez l'homme, mais les résultats positifs des candidats médicaments lors des premières phases cliniques, obtenus sur un nombre limité de patients, peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures sur un plus grand nombre de patients.

4.1.6. Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société

Un certain nombre de solutions thérapeutiques alternatives et chirurgicales destinées à combattre la sarcopénie et la DMLA font l'objet de recherches et en sont à divers stades de développement. Si ces solutions s'avéraient efficaces et/ou sûres, cela pourrait réduire l'étendue potentielle du marché des produits de la Société.

4.1.7. La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès

Par hypothèse, une fois l'AMM obtenue pour ses produits, la Société pourrait néanmoins ne pas réussir à obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers-payeurs.

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation des produits de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- son efficacité et la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs et les patients ;
- l'absence de survenance éventuelle d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses indésirables ;
- la facilité d'utilisation du produit, liée notamment à son mode d'administration ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;

- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques ;
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

La Société et/ou ses partenaires pourraient également souffrir de controverses touchant les candidats médicaments ou d'autres approches thérapeutiques similaires mais non concurrentes de celles développées par la Société, impactant de manière négative la perception du public sur le bénéfice thérapeutique de ces candidats médicaments.

Même si les candidats médicaments développés par la Société sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits au titre des accords qu'elle viendrait à conclure avec des partenaires industriels, ce qui aurait un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. De même, la Société ne peut garantir que les hypothèses retenues et développées plus amplement dans le chapitre 6 du présent document de référence pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise se confirmeront. En cas de non réalisation de tout ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver modifiée.

4.1.8. La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires

La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières, qui entrent dans la fabrication de ses produits et lots cliniques nécessaires à la conduite de ses essais cliniques et précliniques, ainsi que de prestataires en particulier les CMO (Contract Manufacturing Organization) et les CRO (Contract Research Organization), impliqués dans les études cliniques. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques de Laboratoire, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires de tutelle et donc retarder le démarrage des études cliniques et la commercialisation des produits.

4.1.9. Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés

Compte tenu de son stade de développement et du caractère innovant de ses produits, la Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié, en particulier, Stanislas VEILLET et René LAFONT, les deux fondateurs de Biophytis ainsi que Jean-Christophe MONTIGNY, le directeur administratif et financier.

L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes la priverait de leur savoir-faire, de leur expérience et de leurs capacités techniques, que la Société pourrait ne pas être en mesure de remplacer.

Par ailleurs, la Société a mis en place et entend étendre un système de motivation et de fidélisation des personnes clés sous la forme d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise).

La Société aura besoin également de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, tels que la fabrication, l'assurance qualité, les affaires réglementaires et les affaires médicales.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir de tels personnels et pourrait ne pas être en mesure de les attirer ou de les retenir à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique. Cette incapacité pourrait retarder ou empêcher la fabrication et la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.10. La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société entend recruter du personnel de direction, du personnel scientifique et d'autres personnels afin de développer ses capacités opérationnelles pour les besoins de ses développements cliniques futurs.

Ces recrutements conduiront à augmenter la masse salariale de la Société. Afin de gérer cette croissance et d'assurer la réussite de l'intégration de ses nouveaux personnels au sein de la Société, celle-ci devra :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre de salariés croissant ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ;
- gérer la sous-traitance de la production de ses médicaments développés ;
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des produits de la Société.

Pour faire face à la demande dans le délai convenu avec ses futurs partenaires, la Société pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.1.11. La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses co-contractants et de ses sous-traitants

La Société fait appel et fera appel à des co-contractants et à des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Cela l'expose à toute demande potentielle concernant les activités et le respect de leurs obligations par les co-contractants et les sous-traitants sur lesquels la Société n'a peu ou pas de contrôle. Par exemple, les co-contractants et les sous-traitants utilisent certains matériels réglementés dans le cadre de leur contrat avec la Société. S'ils ne manipulent pas ces matériels de manière appropriée ou sûre, la responsabilité de la Société pourrait être engagée.

De même, la Société pourrait être tenue pour responsable de tout ou partie des dommages, blessures ou décès résultant d'un accident impliquant un co-contractant ou un sous-traitant. La responsabilité encourue pourrait excéder le plafond de couverture fixé par les assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci. Toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit couverte ou non par les assurances souscrites,

pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2. RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES

4.2.1. Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

Un des enjeux majeurs pour une société en croissance comme Biophytis est de réussir à développer, avec l'aide des partenaires, des produits intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. L'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes que sont notamment l'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« **ANSM** ») en France, l'European Medicines Agency (« **EMA** ») ou la Food and Drug Administration (« **FDA** ») aux Etats-Unis, ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde. Corrélativement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les autorités de santé encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. En particulier, les autorités de santé, et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice / risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suppression ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Ainsi, le processus d'autorisation est dès lors long et coûteux, pouvant prendre plusieurs années, avec un résultat restant imprévisible.

En Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer les nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de ses produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais ou par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux siens ;
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des

demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations, ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Les bonnes pratiques cliniques imposent de suivre les recommandations d'un comité de suivi des données et de la sécurité. Conformément à ces bonnes pratiques cliniques, la Société a mis en place, pour chaque étude, un Comité Scientifique dont les recommandations pourraient conduire à des arrêts prématurés ou retarder le développement des produits de la Société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.2.2. Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits développés par la Société. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre des caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques, et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche préclinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche préclinique et clinique, et en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptibles d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs

résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion, tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits de la Société s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Si la Société a réalisé des essais précliniques et une première étude clinique de ses produits (Sarconeos et Macuneos), elle n'a à ce jour reçu aucune AMM de la part d'une agence réglementaire et ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser ses produits.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits (fabrication de lots et tests) ;
- le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soit approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits ne pourraient pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait restreindre significativement la commercialisation.

4.2.3. Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents, ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Le moment venu, les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé de leur succès commercial. La possibilité pour la Société de recevoir des royalties de son ou ses partenaires industriels sur la vente de ses traitements dépendra de ces conditions de fixation de prix et de remboursement. Si les délais de négociation de prix entraînent un décalage significatif de mise sur le marché ou si un médicament de la Société n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

La Société ne peut non plus garantir qu'elle réussira à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement modifiés.

4.2.4. Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences

- ***La protection offerte par les brevets et droits de propriété intellectuelle est incertaine***

Le projet économique de la Société, et notamment le développement de ses candidats médicaments, dépend entre autres de sa capacité à obtenir, maintenir et assurer, contre les tiers, la protection de ses brevets et demandes de brevets, marques et demandes y afférentes, ainsi que ses autres droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) ou ceux qu'elle est autorisée à exploiter dans le cadre de ses activités.

Il est également important pour la réussite de son activité que la Société soit en mesure de disposer d'une protection similaire pour l'ensemble de ses droits de propriété intellectuelle, et dans un espace géographique suffisamment étendu, c'est-à-dire en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays clefs (Canada, Chine, Corée). La Société y consacre d'importants efforts financiers et humains, et entend poursuivre sa politique de protection par de nouveaux dépôts de brevets dès lors qu'elle le jugera opportun. La Société estime que sa technologie est à ce jour efficacement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés, qu'elle détient en pleine propriété, en copropriété ou sur lesquels elle dispose d'une licence exclusive comme celle consentie par l'UPMC et le CNRS (se référer au Chapitre 11 du présent Document de référence).

Cependant, la Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir la protection de ses droits de propriété intellectuelle. Dans pareil cas, la Société perdrait son avantage technologique et concurrentiel.

Les droits de propriété intellectuelle de la Société offrent une protection d'une durée qui peut varier (cette durée est par exemple, en matière de brevet, de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets).

La Société pourrait, en outre, rencontrer des difficultés dans le cadre du dépôt ou de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle actuellement en cours d'examen ou d'enregistrement. En effet, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres brevets ou demandes de brevets peuvent constituer une antériorité opposable mais ne pas être encore publiés ou, même s'ils sont publiés, peuvent ne pas être connus de la Société. Malgré les recherches d'antériorité et la veille qu'elle effectue, la Société ne peut donc avoir la certitude d'être la première à avoir déposé une demande de brevet. Il convient notamment de rappeler que la publication des demandes de brevets a lieu 18 mois après le dépôt des demandes elles-mêmes (à ce jour, aucune opposition à une demande de brevet de la Société n'a été formulée). De même, à l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est pas couverte, la Société pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné ou un accord négocié avec le titulaire du signe antérieur. Il n'existe donc aucune certitude que les demandes actuelles ou futures de brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société donneront lieu à des délivrances ou des enregistrements et que ces droits seront alors efficacement protégés.

Ainsi, compte tenu du caractère récent des familles de brevets que la Société détient en pleine propriété, il n'est pas possible de déterminer à ce jour l'étendue de la protection qui pourrait leur être raisonnablement accordée.

La seule délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit pas la validité, ni l'opposabilité. En effet, toute personne y ayant un intérêt pourrait à tout moment contester la validité ou l'opposabilité des brevets, marques ou demandes y afférentes de la Société devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures spécifiques, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée ou aboutir à leur invalidité. Des évolutions, des changements ou des divergences d'interprétations du cadre légal régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays pourraient permettre à des concurrents d'utiliser les inventions ou les droits de propriété intellectuelle de la Société et de développer les produits et les technologies de la Société sans compensation financière. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, dans lesquels les procédures et règles efficaces nécessaires pour assurer la défense des droits de propriété intellectuelle de la Société peuvent ne pas exister. Il n'y a donc aucune certitude que les brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société, existants ou futurs, ne seront pas contestés ou invalidés, ni qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des inventions similaires.

En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets, ses marques, les demandes y afférentes et ses autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence. La Société ne peut ainsi garantir que :

- les demandes de brevets et autres droits détenus, codétenus ou licenciés à la Société et qui sont en cours d'examen, notamment les demandes récentes de brevets de la Société, donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle enregistrés ;
- la Société parviendra à développer de nouvelles inventions qui pourraient faire l'objet d'un dépôt ou d'une délivrance d'un brevet ;
- les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle délivrés à la Société ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ;
- le champ de protection conféré par les brevets, les marques et les autres droits de propriété intellectuelle de la Société est et restera suffisant pour protéger efficacement la Société face à la concurrence et aux brevets, marques et droits de propriété intellectuelle des tiers couvrant des dispositifs, produits, technologies ou développements concurrents.

La réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

- ***La Société pourrait enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers***

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à développer des produits ou technologies qui ne violent pas des brevets ou autres droits appartenant à des tiers. Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, et, inversement, sans que des tiers portent atteinte aux droits notamment de propriété intellectuelle de la Société ou de la propriété intellectuelle de ses partenaires et autres donneurs de licences nécessaires au développement et à l'exploitation des programmes R&D de la Société.

La Société ne peut donc garantir :

- qu'il n'existe pas des brevets ou autres droits antérieurs, notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissant en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (« *Uniform Dispute Resolution Policy* ») ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

La croissance de l'industrie de recherche de médicaments et la multiplication corrélative du nombre de brevets déposés augmentent le risque que les produits et technologies de la Société enfreignent les droits de tiers, notamment les droits de propriété intellectuelle.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle qu'elle utilise, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser ou faire cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée ;
- revoir la conception de certains de ses produits et/ou technologies ou, dans le cas de demandes concernant les marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, en fait, impacter les efforts de commercialisation des produits concernés par la Société et/ou ses partenaires.

La Société continue donc de diligenter, comme elle l'a fait jusqu'à ce jour, les études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de développer ses différents produits / technologies. Elle maintient notamment une veille sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

Cependant, au jour de l'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers.

- ***La Société ne peut garantir l'absence de violation de droits de propriété intellectuelle contre elle***

Surveiller l'utilisation non autorisée des candidats médicaments et de la technologie de la Société et l'atteinte à ses propres droits, notamment de propriété intellectuelle, est délicat.

La Société ne peut donc garantir qu'elle pourra empêcher et obtenir réparation des détournements ou utilisations non autorisées de ses candidats médicaments et de sa technologie, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété intellectuelle.

Des tiers (voire des employés de la Société) pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments de la technologie de la Société protégés par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourrait donc être contrainte d'intenter à l'encontre de ces tiers et/ou employés des contentieux judiciaires ou administratifs afin de faire valoir ses droits, notamment de propriété intellectuelle (brevets, marques, dessins et modèles ou noms de domaine), en justice.

Tout litige ou contentieux, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels, affecter la réputation de la Société, influencer négativement le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la réparation recherchée. Des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure contentieuse.

Cependant, au jour de l'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers.

- ***La Société pourrait ne pas être en mesure de prévenir une divulgation d'informations par des tiers ou des salariés susceptibles d'avoir un impact sur ses futurs droits de propriété intellectuelle***

Il est important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, savoir-faire et données propres non brevetés ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité. Par ailleurs, les règles de dévolution au profit de la Société des inventions que ses salariés ont pu ou pourraient réaliser, ainsi que leurs modalités de rémunération, sont régies par l'article L. 611-7 du Code de la propriété intellectuelle qui est d'ordre public.

Dans le cadre des contrats de collaboration, de partenariat, de recherche ou autre type de coopération conclus entre la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires, ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers co-contractant, diverses informations et/ou des produits peuvent leur être confiés, notamment afin de conduire certains tests et essais cliniques. Dans ces cas, la Société exige la signature d'accords de confidentialité. Par ailleurs, la Société veille à ce que les contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche qu'elle signe lui donnent accès à la pleine propriété ou, tout au moins, à la copropriété des résultats et/ou des inventions résultant de cette collaboration, dès lors qu'elle a effectivement participé à la création des résultats et/ou de l'invention. La Société cherche également, dans le cadre de contrats de licence qu'elle signera avec ses partenaires, à garder le contrôle sur la gestion des brevets ou à ne donner des licences que dans des domaines particuliers qu'elle n'exploite pas.

Il ne peut pas être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux de la Société et/ou les savoir-faire mis en place n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Par ailleurs, la Société a un contrôle très limité sur les conditions dans lesquelles les tiers, avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles, et ce indépendamment du fait que la

société prévoie dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

En conséquence, les droits de la Société sur ses informations confidentielles, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être obtenus, usurpés, contournés, transmis sans son autorisation ou utilisés par des tiers non autorisés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie, des produits ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ;
- qu'aucun co-contractant ne revendiquera le bénéfice de tout ou partie de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient pleine propriété ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence ; ou
- que des salariés de la Société ne revendiqueront pas des droits ou le paiement d'un complément de rémunération ou d'un juste prix en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participé.

La réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.2.5. Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits.

Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, les agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés ou sous-traitants, était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés ou sous-traitants, n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et, plus généralement, nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits.

4.2.6. Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels

La stratégie de la Société est de licencier ses candidats-médicaments à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. De tels conflits d'intérêt pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.3. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT

- ***La manipulation de matières dangereuses par le personnel de la Société peut provoquer une contamination de l'environnement ou provoquer des maladies professionnelles***

Les activités de la Société comportent l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses, de *toxines*, d'agents chimiques et biologiques.

Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (notamment maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication de produits. Ces risques existent aussi pour les tiers avec lesquels la Société travaille.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité et de formation qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des matières dangereuses satisfont aux normes en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions d'environnement, de santé et de sécurité, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue responsable de tout dommage en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par les polices d'assurance souscrites.

4.4. RISQUES FINANCIERS

4.4.1. Risque de dilution

La participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée significativement

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA), des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) à ses dirigeants et employés.

A la date du présent document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 876 948 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 14.15% sur la base du capital existant à ce jour et 12.40% sur la base du capital pleinement dilué.

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

4.4.2. Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Le Groupe a enregistré des pertes opérationnelles et accumulé un déficit et pourrait ne jamais être profitable

Créée au mois de septembre 2006, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles qui s'expliquent par les dépenses engagées dans le cadre du développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Au 31 décembre 2015, les pertes cumulées en normes IFRS sur les deux derniers exercices clos s'élèvent à un montant total de 3 999 K€ dont une perte de 3 289 K€ au titre de l'exercice clos à cette même date.

Au cours des prochaines années, le Groupe pourrait connaître des pertes opérationnelles plus importantes que par le passé, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais cliniques pour aborder de nouveaux segments de marchés, notamment pour ses projets « Sarcob » et « Maculia » ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.4.3. Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables

Les déficits reportables accumulés du Groupe pourraient ne pas être imputables sur les bénéfices futurs

Au 31 décembre 2015, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables s'élevant à 11 537 K€. Ils se composent :

- de déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 11 515 K€,

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million

d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

- de déficits fiscaux de la filiale américaine pour 20 K€,

Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution.

- de déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 2 K€,

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

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

4.4.4. Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche

La Société pourrait ne plus bénéficier du Crédit d'Impôt Recherche dans les années à venir

Pour financer ses activités, le Groupe a bénéficié du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre de son activité de recherche et développement en France. Ce dispositif consiste pour l'Etat français à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le montant demandé au titre du CIR 2015 est de 454 K€.

En matière de CIR, les sociétés doivent justifier sur demande de l'administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux de recherche pris en compte dans la base de calcul du dispositif. Pour les besoins de cette justification, l'administration fiscale recommande aux sociétés de constituer un guide comprenant l'ensemble des pièces nécessaires au contrôle de ce crédit d'impôt et en particulier démontrant l'éligibilité au CIR des travaux de recherche menés. Malgré l'absence de rapport scientifique formel, la Société dispose d'une documentation technique relative à ses travaux de recherche et est confiante sur la qualité de ces documents pour justifier l'éligibilité des projets retenus.

Il ne peut être exclu que l'administration fiscale conteste l'éligibilité au CIR des projets retenus par la Société ou la méthode de calcul des dépenses éligibles appliquée par la Société, étant précisé que le droit de reprise s'exerce jusqu'à la fin de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul du CIR. Par ailleurs, les évolutions de la législation fiscale peuvent remettre en cause ou limiter le dispositif du CIR.

Si l'une de ces situations venait à se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les résultats, la situation financière, les perspectives et le développement de la Société.

4.4.5. Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques

(I) Avances remboursables

La Société bénéficie d'avances publiques et, en cas de cessation de ces avances, devrait avoir recours à d'autres sources de financement

Au cours des derniers exercices, la Société s'est vu accorder les aides remboursables suivantes :

Au 31 décembre 2015 (montants en K€)	Montant accordé	Montant reçu	Montant remboursé
OSEO - Projet QUINOLIA - développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique	229	229	0
OSEO - Projet MACULIA - développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé	29	29	25
COFACE - Assurance prospection*	60	60	0
BPI France - Projet SARCOB – caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament	260	100	0
TOTAL	578	418	25

* étant précisé que le montant reçu au titre de l'avance COFACE est intégralement acquis depuis le 31 mars 2015 et ne fera l'objet d'aucun remboursement.

Les informations relatives aux différents contrats d'avances (versements, calendrier de remboursement ou clauses spécifiques) sont présentées à la section 10.1.3.1. du document de référence, au niveau de la note 11.1 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 » et au chapitre 22 « Contrats importants » du présent Document de référence.

A l'avenir, la Société entend continuer à solliciter des aides ou subventions afin d'accélérer son développement.

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans les conventions d'aides conclues, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées de façon anticipée.

Une telle situation pourrait priver la Société de moyens financiers nécessaires pour ses projets de recherche et développement et elle ne peut garantir qu'elle trouverait les moyens financiers supplémentaires nécessaires, le temps ou la possibilité de remplacer ces ressources financières par d'autres.

(II) Subventions publiques

La Société pourrait ne plus bénéficier de subventions publiques dans les années à venir

Au cours des derniers exercices, la Société s'est vu octroyer les subventions suivantes :

Au 31 décembre 2015 (montants en K€)	Montant accordé	Montant reçu
Conseil Général de la Seine-Saint-Denis - Projet SARCOB - prévention et traitement de l'obésité sarcopénique	234	234
OSEO - Projet SARCOB - prévention et traitement de l'obésité sarcopénique	241	241
FEDER - Projet MACULIA	166	166
Total	641	641

La Société n'a pas obtenu de nouvelles subventions au cours de l'exercice 2015.

Les informations relatives aux différentes subventions sont présentées à la section 22.2 du Document de référence et au niveau de la note 6 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 »

4.4.6. Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante

La Société a bénéficié pour la dernière fois en 2013 du statut de Jeune Entreprise Innovante réservé aux PME engageant des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15 % de leurs charges et qui remplissent certaines conditions, notamment d'effectif et de chiffre d'affaires.

Ce statut lui a conféré jusqu'en 2013 un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche. Compte tenu des différents plafonnements en vigueur, cet allègement représentait en 2013 un montant d'environ 50 K€. Le bénéfice de ces avantages étant réservé aux sociétés ayant été créées il y a moins de huit ans, la Société a cessé d'en bénéficier au 1^{er} janvier 2014.

La Société ne peut exclure que les organismes sociaux remettent en cause le mode de calcul des allègements pratiqué par la Société jusqu'en 2013, étant précisé que le délai de reprise des cotisations et contributions sociales est de trois années civiles en sus de l'année en cours, suivant l'envoi de la mise en demeure. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.5. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 9.729 euros HT et 12.982 euros HT au cours des exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015

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

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

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

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
Multirisques Entreprise	GENERALI	Locaux situés au 102 avenue Gaston Roussel, 93230 – Romainville 1) Incendie et événements assimilés 2) Catastrophes naturelles 3) Événements naturels 4) Dégâts des eaux 5) Vol – vandalisme : détériorations immobilières 6) Vol – vandalisme : dommages mobiliers 7) Bris de glaces (frais réels sans excéder 2734€) 8) Responsabilité en tant qu'occupant 9) Défense amiable ou judiciaire 10) Garantie des matériels (dommages électriques et bris)	1) 76.553 € 2) 76.553 € 3) 76.553 € 4) 17.498 € 5) Garanti 6) 12.030 € 7) Garanti 8) Garanti 9) Garanti 10) 27.340 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée annuelle avec respect d'un préavis de deux (2) mois avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1er janvier.
Responsabilité Civile de l'entreprise	AXA France IARD	RC avant livraison des produits ou réception des travaux 1. Tous dommages garantis confondus pour toutes les garanties sauf A, B et C, sans pouvoir excéder pour : 2. Dommages corporels 3. Dommages matériels et immatériels consécutifs confondus	Limites 1. 9.100.000 € / sinistre 2. 9.100.000 € / sinistre 3. 2.000.000 € / sinistre	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction Possibilité de résiliation anticipée avec respect d'un préavis de deux (2) mois.

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
		4. Dommages immatériels non consécutifs 5. A/ faute inexcusable ; dommages corporels 6. B/ dommages aux biens confiés ; dommages matériels et immatériels confondus 7. C/ atteintes accidentelles à l'environnement ; dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus RC après livraison des produits ou réception des travaux 8. Tous dommages garantis confondus sans pouvoir excéder pour : 9. Les dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus 10. Les dommages immatériels non consécutifs 11. Dont pour les seuls frais de dépose 12. Frais de retrait 13. Défense 14. Recours	4. 200.000 € / sinistre 5. 1.000.000 € / année d'assurance 6. 220.000 € / année d'assurance 7. 750.000 € / année d'assurance 8. 2.000.000 € / année d'assurance 9. 2.000.000 € / année d'assurance 10. 200.000 € / année d'assurance 11. Garantie non souscrite 12. 100.000 € 13. Inclus dans la garantie mise en jeu 14. 20.000 € / litige Des franchises sont également prévues	
Responsabilité des Dirigeants	AIG	Faute professionnelle commise dans l'exercice des fonctions du dirigeant	300.000 € / période d'assurance	En cours Durée d'un (1) an [avec tacite reconduction] Date d'échéance anniversaire du contrat : le chaque 19/02,

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
Homme clé (individuelle accident)	ALBINGIA	1. Accident 2. Maladie	167 euros par jour / 350 jours	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée annuelle avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1er juillet.
Homme clé décès dirigeant	METLIFE	Décès et perte totale et irréversible d'autonomie	1.000.000 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 19 août de chaque année.
Bris de machines	AXA	Spectromètre Agilent	314.927 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 1er janvier de chaque année.
Perte d'emploi du dirigeant	GAN	Perte d'emploi ou révocation du dirigeant	24 mois	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 1er janvier de chaque année.

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
Assistance internationale pour les collaborateurs expatriés	AXA	Assistance pour les voyages commerciaux réguliers dans le monde entier pour trois (3) collaborateurs : 1. Assistance technique pour véhicule 2. Assistance aux personnes : - rapatriement sanitaire - présence d'un proche - retour des bénéficiaires - rapatriement de corps - accompagnement du défunt - retour anticipé - envoi d'un collaborateur de remplacement - retour après consolidation - remplacement des lunettes ou verres de contact - envoi de médicaments - informations - conseils médicaux - transmissions des messages urgents 3. Assurance des frais médicaux et chirurgicaux 4. Assistance voyage 5. Assistance juridique 6. Assurance individuelle accident 7. Assurance responsabilité civile vie privée 8. Assurance bagages	<u>Limites :</u> 3. Plafond de 15.250 euros par événement. Les frais dentaires sont limités à 153 euros. 4. Avance à concurrence de 1.530 euros par événement. 5. Avance à hauteur de 15.250 euros maximum par événement. 6. Plafond du capital garanti en cas de décès à 45.740 euros. Plafond du capital garanti en cas d'infirmité permanente à 45.740 euros. 7. Plafond à 4.574.000 euros pour tous dommages confondus par sinistre. 8. Plafond fixé à 770 euros par voyage.	En cours Date d'entrée en vigueur : 8 février 2016 Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée trente (30) jours au moins avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 8 février.

4.6. RISQUES DE MARCHE

4.6.1. Risques de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital (y compris lors de son introduction en bourse en juillet 2015), de recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement de candidats médicaments ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 3 209 K€ et - 659 K€ aux 31 décembre 2015 et 2014.

Au 31 décembre 2015, le Groupe disposait de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 9 409 K€.

Au regard de ses besoins, la société est en mesure de faire face à ses échéances au cours des 12 prochains mois.

Le Groupe continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement et les tests cliniques de ses candidats médicaments. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

Le niveau des besoins de financement du Groupe et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement à son contrôle tels que :

- Des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et d'études cliniques,
- Des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Il se pourrait que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour le Groupe. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir retarder les essais cliniques sur ses candidats médicaments.

Dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée.

Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.6.2. Risques de change

La stratégie du Groupe est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de son activité.

Les principaux risques liés aux impacts de change des achats en devises sont considérés comme non significatifs.

La Société a deux filiales à l'étranger : au Brésil et aux Etats Unis. A la date du Document de référence, l'activité de ces deux entités est réduite.

Au regard de ces montants peu significatifs, le Groupe n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture de taux de change. Le Groupe ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'étranger, en particulier aux Etats-Unis, entraîne une plus grande exposition au risque de change contraignant ainsi le Groupe à recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.3. Risque de crédit

Le Groupe exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les dépôts à terme.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 9 409 K€, dont 9 002 K€ de dépôts à terme.

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Le Groupe fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

4.6.4. Risques de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif de son bilan, dans la mesure où ses placements financiers sont constitués de comptes à terme.

La société a souscrit des dettes à taux variables auprès de BPI France (voir détail des emprunts en note 11.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence).

Compte tenu du faible niveau des taux de référence, la Société considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif (inférieur à 2 K€) sur son résultat net au regard du montant des pertes générées par son activité opérationnelle.

En conséquence, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêt.

4.6.5. Risques sur actions

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

4.7. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent Document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif (non reflété dans ses comptes) sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que la Société n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent Document de référence.

Aucun fait de nature exceptionnelle à la connaissance de la Société, n'est par ailleurs survenu au cours de la même période entraînant à sa charge, un risque supplémentaire ou des coûts supplémentaires non provisionnés.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Biophytis SA.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro d'identification 492 002 225.

Le code NAF de la Société est 4638B.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 27 septembre 2006 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 26 septembre 2105, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris.

La Société est une Société Anonyme à Conseil d'Administration.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L.225-1 et suivants du Code de commerce.

5.1.5. Etablissement principal

L'établissement principal de la Société est situé parc Biocitech, 102 avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville.

Téléphone : 01 41 83 66 00

Adresse électronique : investors@biophytis.com

Site internet : www.biophytis.com

5.1.6. Historique de la société

Septembre 2006 : création de la Société par Stanislas Veillet sous la forme de Société par Actions Simplifiée à Associé Unique.

Septembre 2006 : création du Comité Scientifique constitué des Professeurs René Lafont (UPMC) et Daniel Tomé (INRA).

Novembre 2007 : dépôt de la demande de brevet n°07 59478 pour une composition agissant sur le syndrome métabolique (copropriété avec l'UPMC et le CNRS).

Mars 2008 : acquisition par la Société de 99% des parts du capital détenues par Stanislas Veillet de Instituto Biophytis do Brasil Servicos em Analises Tecnicas de Alimentos Ltda, société de droit brésilien immatriculée dans l'état de Sao Paulo et créée en juillet 2006.

Juillet 2008 : augmentation de capital souscrite par Stanislas Veillet et quatre dirigeants de la Société.

Septembre 2008 : obtention du label FCPI par Oséo (BPI France)

Décembre 2008 : obtention du statut Jeune Entreprise Innovante par la DGFIP.

Décembre 2008 : levée de fonds de 800 k€ souscrite par un fonds d'investissement géré par Seventure Partners, et transformation de la Société en SAS à Conseil d'Administration.

Juin 2009 : nomination du Professeur Karine Clément (ICAN) au Comité Scientifique.

Juin 2009 : dépôt de la demande de brevet n°09 54354 pour une composition destinée à la protection solaire (copropriété avec l'UPMC).

Juin 2009 : levée de fonds de 2,2 M€ souscrite par plusieurs fonds d'investissement gérés par Seventure Partners et CM-CIC Capital Privé.

Septembre 2009 : installation de la Société au parc d'entreprises biotech : Biocitech, à Romainville (93).

Septembre 2009 : lancement de l'étude clinique sur 54 sujets en double aveugle contre placebo sur l'efficacité de la protection solaire.

Septembre 2010 : lancement de l'étude clinique sur 60 sujets en double aveugle contre placebo sur la reprise de poids après un régime hypocalorique, réalisée avec ICAN (Institut du Cardiométabolisme et de la Nutrition, anciennement CRNH).

Mai 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 54172 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (copropriété avec l'Institut de la Vision - UPMC).

Novembre 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 60280 pour la limitation de la reprise de poids après un régime amaigrissant (copropriété avec l'UPMC).

Décembre 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 61519 pour l'amélioration de la qualité musculaire (copropriété avec l'UPMC).

Janvier 2012 : lancement du projet SARCOB12, porté par la Société, associant l'Institut de Myologie, ICAN, INRA, la société Metabrain Research, et co-financé par le Fonds Unique Interministériel à hauteur de 1,5 M€.

Juillet 2012 : levée de fonds de 1,8 M€ souscrite par Metabrain Research et plusieurs fonds d'investissements gérés par Seventure Partners et CM-CIC Capital Privé.

Septembre 2012 : lancement du projet MACULIA, porté par la Société, associant l'Institut de la Vision, la société Iris Pharma, donnant droit à une subvention de 0,8 M€, co-financé par le FEDER.

Avril 2014 : fin du projet SARCOB12, preuve de concept de BIO101 et BIO103, découverte de la cible moléculaire des composés candidats.

Mai 2014 : dépôt de la demande de brevet n°14 54538 pour de nouvelles entités chimiques et leur utilisation thérapeutique (copropriété avec l'UPMC, Metabrain Research).

Mai 2014 : nomination des Professeurs Jean Mariani (Institut de la Longévité), José-Alain Sahel (Institut de la Vision), et Thomas Voit (Institut de Myologie) au Comité Scientifique.

Septembre 2014 : fin du projet MACULIA, preuve de concept de BIO201 et BIO203, découverte de la cible moléculaire des composés candidats.

Février 2015 : arrivée du Docteur Philippe Guillet en qualité de Directeur Médical.

Avril 2015 : dépôt de la demande de brevet n°15 53957 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (copropriété avec l'UPMC et IRIS Pharma).

Juillet 2015 : introduction en bourse sur Alternext Paris (ISIN : FR0012816825 ; Mnémo : ALBPS) avec la levée de 10,035 M€ dont 2 M€ auprès des actionnaires historiques (Seventure, CM-CIC Capital Privé) et de Metabrain.

Juillet 2015 : nomination du Docteur Philippe Dupont (Université Paris XI) au poste de Directeur des Opérations.

Août 2015 : levée de fonds de 6 M€ par placement privé auprès d'un investisseur nord-américain.

Septembre 2015 : lancement de la production des lots cliniques de BIO101 auprès de la société américaine Patheon, première étape des essais cliniques de phase 2b dans l'obésité sarcopénique.

Novembre 2015 : lancement de la filiale Biophytis Inc. à Cambridge, aux Etats-Unis.

Décembre 2015 : nomination du Docteur Pierre J. Dilda (Université Paris V) au poste de Directeur de la Recherche et du Professeur Roger A. Fielding (Université Harvard) comme Conseil Scientifique dans le cadre du programme SARCOB.

5.2. INVESTISSEMENTS

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Principaux investissements au cours des deux derniers exercices		
Montant en euros	31/12/2015	31/12/2014
Immobilisations incorporelles	2 300 559	-
<i>dont brevets achetés</i>	<i>2 300 000</i>	-
Immobilisations corporelles	186 978	2 659
<i>dont matériel de bureau, informatique et mobilier</i>	<i>5 631</i>	<i>2 659</i>
<i>dont matériel et outillage (location financement)</i>	<i>181 347</i>	-

Les principaux investissements réalisés au cours de l'exercice 2015 correspondent à des acquisitions de quote-part de copropriété industrielle.

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 000 € HT (brevets de la famille 4, 33% - cf. section 11.2 du Document de référence).

Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Le 5 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 000 € HT (brevets de la famille 7, 33% - cf. section 11.2 du Document de référence).

Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} janvier 2016.

5.2.3. Principaux investissements réalisés

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs en immobilisations corporelles et incorporelles pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

Les investissements en recherche et développement ne remplissent pas les critères de capitalisation puisque la Société n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour l'un de ses médicaments, ceux-ci ne sont pas immobilisés.

6. APERÇU DES ACTIVITES¹

Biophytis est une Société de biotechnologie créée en 2006 qui développe de nouvelles classes de médicaments contre les maladies dégénératives du vieillissement dont le besoin médical n'est pas satisfait actuellement. **Biophytis a deux candidats médicaments en développement clinique : *Sarconeos* (BIO 101) dans le traitement de la Dégénérescence Musculaire liée à l'Age (Sarcopénie) et *Macuneos* (BIO 201) dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)** Biophytis prépare actuellement les études cliniques de phase 2b pour *Sarconeos* et *Macuneos*, qui vont impliquer chacune plusieurs dizaines de centres en Europe et aux Etats-Unis.

- *Sarconeos* (BIO 101) est un candidat médicament développé dans le traitement contre l'obésité sarcopénique, une maladie qui touche près de 20M de personnes dans le monde et pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il s'agit d'un traitement oral dont le mode d'action repose sur l'activation du récepteur Mas qui stimule l'anabolisme musculaire. Les résultats précliniques ont été encourageants avec une augmentation de 12% de la quantité de protéines présente dans le muscle et une réduction de près de 40% des tissus adipeux. Quant aux résultats de Phase I, ils ont démontré l'innocuité et la biodisponibilité du produit chez l'homme, tout en confirmant les résultats précliniques sur son efficacité. La préparation de la Phase 2b est en cours, incluant entre autre une étude de pharmacinétique chez le volontaire sain âgé (étude SARA-PK) et une étude de caractérisation et pré-sélection de la population cible (étude SARA-OBS). La période d'investigation de l'étude de phase 2b (étude SARA), qui va impliquer près de 300 patients recrutés dans une dizaine de centres en Europe et aux Etats-Unis devrait démarrer au 2ème semestre 2017, dès obtention des autorisations réglementaires.
- *Macuneos* (BIO 201), un traitement contre la DMLA sèche (80% des cas de DMLA, soit un marché évalué à près de 30mds\$ par an). Pour le moment, aucun traitement n'a été validé dans le traitement de cette forme de DMLA. *Macuneos* est un traitement oral dont le mode d'action repose sur l'activation du récepteur PPAR α qui limite l'accumulation de l'A2E, une molécule qui participe activement au processus de stress oxydatif, et par conséquent ralentit la dégénérescence de la rétine. L'innocuité du produit a déjà été démontrée en phase I. La préparation de la Phase 2b est en cours, incluant entre autre une étude de pharmacinétique chez le volontaire sain âgé (étude MACA-PK) et une étude de caractérisation et pré-sélection de la population cible (étude MACA-OBS). La période d'investigation de l'étude de phase 2b (étude MACA), qui va impliquer près de 300 patients recrutés dans une vingtaine de centres en Europe et aux Etats-Unis devrait démarrer au 1er semestre 2018, dès obtention des autorisations réglementaires.

Sur ces deux programmes, Biophytis présente les atouts suivants :

- Deux marchés considérables faisant l'objet d'une attention prioritaire des autorités de santé, et des laboratoires pharmaceutiques,
- Deux candidats médicaments qui entrent en phase 2b,
- Deux indications sans traitement disponible,
- Des preuves de concept convaincantes et un mécanisme d'action décrit,

¹ Les mots et expressions en italique sont expliqués dans le glossaire (section 26)

- Des produits parfaitement adaptés aux spécificités des patients de plus de 65 ans,
- Le partenariat de plusieurs instituts de *recherche translationnelle* de classe mondiale,
- Une stratégie de développement en vue d'un premier accord de licence de technologie dès 2018.

Le modèle économique de Biophytis est de porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique de la famille de composés, complétée par la description du mécanisme d'action, la preuve d'innocuité des molécules candidates, et leur caractérisation sur des indications secondaires. Puis, de signer des alliances avec des laboratoires pharmaceutiques pour accompagner le développement réglementaire jusqu'au lancement commercial. Biophytis vise un premier accord de licence en 2018.

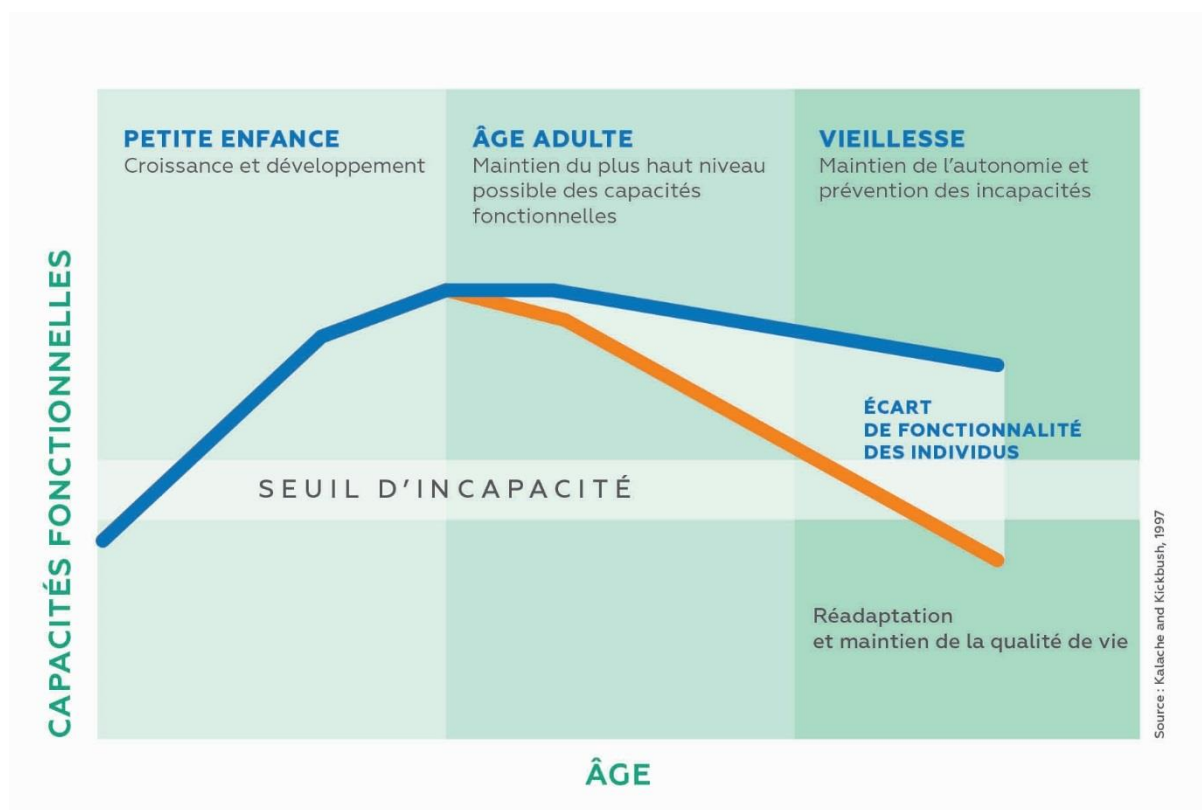
6.1. POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT

6.1.1. Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement

Le vieillissement de la population affecte massivement les sociétés occidentales ainsi que le Japon, la Chine et la Russie. La population âgée de ces sociétés représente déjà plusieurs centaines de millions de personnes provoquant l'apparition d'épidémies aux caractéristiques particulières et en rapide expansion (maladies neuro-dégénératives, *dystrophies musculaires*, DMLA ...). Elle devrait doubler d'ici à 2050 pour atteindre deux milliards d'individus dont 500 millions sont atteints de dégénérescence physique (Sarcopénie, dystrophies musculaires ...), 400 millions de dégénérescence visuelle (DMLA) et 135 millions de dégénérescence cognitive (Alzheimer, démences séniles...)². Ces maladies peuvent être très handicapantes pour les patients, et en l'absence de traitement thérapeutique leur prise en charge constitue un coût économique évalué en dizaines de milliards d'euros pour les économies.

Les maladies dégénératives sont des maladies dans lesquelles un ou plusieurs organes sont progressivement dégradés. Les causes peuvent être l'accumulation de produits biologiques ou de *toxines* aussi bien que l'absence prolongée d'une substance biologique qui entraîne alors la dégénérescence progressive des organes concernés. Elles sont influencées notamment par les conditions de vie : qualité de l'alimentation, activité physique, stress divers.

² Source OMS – EWGSOP



A ce jour, les seuls traitements disponibles, parce qu'ils sont d'administration lourde et onéreuse (injections d'hormones, *anticorps monoclonaux* ...), ciblent uniquement les phases tardives de la pathologie, soit seulement 10 à 20% des populations touchées. L'objectif de Biophytis est de répondre au besoin des patients déjà diagnostiqués en phase dite intermédiaire pour qui il n'existe aucun traitement. C'est en comprenant la relation entre *molécules actives naturelles* et mécanismes de dégénérescence que Biophytis identifie des familles de principes actifs présents à très faible dose dans notre environnement alimentaire, à même d'agir directement sur le mécanisme de la maladie, et permettant potentiellement de la ralentir efficacement et durablement.

Par ailleurs, compte tenu de l'état d'avancement de ces maladies au jour du diagnostic, et en l'état des connaissances actuelles, il est peu probable qu'elles puissent être guéries, ce qui suppose que les patients devront suivre un *traitement chronique* sur plusieurs années pour bloquer ou ralentir le développement de la maladie. Cela soulève le problème de l'acceptabilité du traitement autant du point de vue de son mode d'administration que de ses effets secondaires potentiels sur l'organisme. En se concentrant sur des familles candidates issues de principes actifs auxquels l'organisme est déjà naturellement exposé par l'alimentation, Biophytis a identifié des composés qui offrent a priori un profil pharmacologique extrêmement favorable.

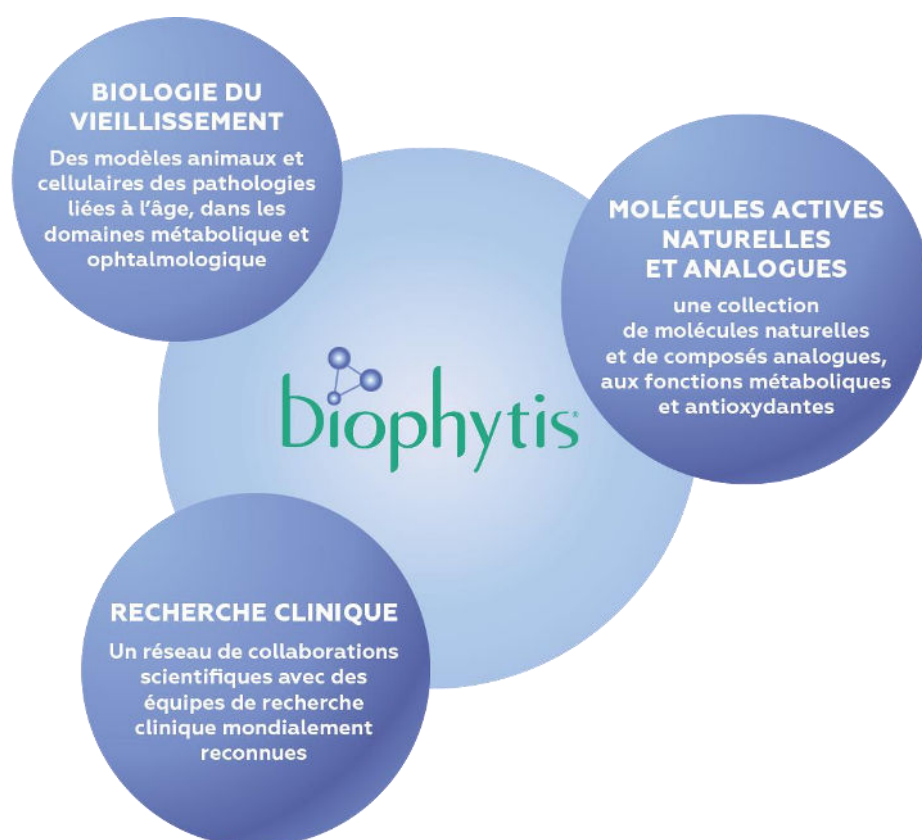
6.1.2. La plateforme de recherche de candidats médicaments

Biophytis a développé une plateforme de recherche et développement de candidats médicaments dérivés de molécules actives naturelles pour traiter des pathologies liées à l'âge.

Les *métabolites* secondaires de plantes sont des molécules dont la diversité dépasse largement celle générée par synthèse dans les *chimiothèques* de petites molécules les plus importantes. Ils sont issus du processus de défense des plantes à leur environnement et de

coévolution avec différentes espèces prédatrices, dont l'homme : elles sont naturellement « bioactives ». Cette propriété originale fait que c'est encore la source principale de découverte de nouveaux médicaments : plus de 50% des médicaments enregistrés par la FDA dans les 30 dernières années sont dérivés de principes actifs naturels (David et al., 2015)³. Le processus de développement de nouveaux médicaments théorisé dans les années 90, basé sur le *screening* de *chimiothèques* de synthèse sur des cibles biologiques, généralisé dans les laboratoires pharmaceutiques, a paradoxalement conduit à une augmentation considérable du taux d'échec de développement des candidats (effets secondaires, toxicité, manque d'efficacité chez l'homme ...) et à l'explosion du ratio coûts de R&D / produits enregistrés.

Biophytis a développé une plateforme de recherche originale, basée sur le *screening* de molécules actives naturelles dans des modèles de pathologies liées à l'âge.



Les molécules actives naturelles font l'objet depuis une dizaine d'année d'une recherche académique en plein développement, pour établir leur rôle dans le développement des pathologies chroniques liées à l'âge, en particulier les dégénérescences de l'œil (notamment de la rétine), du *muscle squelettique*, ou des organes vitaux comme le cerveau, le cœur, les reins ou le foie. Il est bien établi par exemple que des carences en certaines *molécules actives naturelles*, comme la lutéine, un *caroténoïde* présent dans différents fruits et légumes, augmente le risque de développer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA, AREDS report, 2007⁴). Des dizaines de milliers d'autres *molécules actives naturelles* sont encore mal

³ David B, Wolfender JL, Dias DA. 2015. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem Rev.*, 14: 299-315.

⁴ AREDS report N°22, 2007. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. *Arch Ophthalmol.*, 125(9):1225-1232.

caractérisées. Leurs effets sur les processus de vieillissement peu étudiés, offrent ainsi une source privilégiée de molécules « bioactives » au potentiel encore largement inexploité. Biophytis a constitué, en partenariat avec l'Institut de Biologie Paris Seine de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), une collection de principes actifs naturels appartenant à plusieurs classes chimiques (triterpénoïdes, polyphénols et *caroténoïdes*) issus de plantes alimentaires et médicinales, en particulier tropicales grâce à l'implantation de Biophytis au Brésil, dans une pépinière d'entreprises innovantes (CIETEC), au sein de l'Université Fédérale de Sao Paulo (USP).

L'étude des processus de vieillissement fait l'objet d'une recherche académique intense, avec la découverte de processus moléculaires et cellulaires communs ou spécifiques aux différents organes et pathologies. De nombreuses théories essayent d'expliquer les résultats obtenus dans différents modèles de vieillissement, en particulier la théorie de la restriction calorique, qui a établi qu'une restriction calorique permet d'allonger la durée de vie et que certains principes actifs naturels comme le resvératrol extrait du raisin permettent de mimer ce processus (Fontana, 2010)⁵; ou la théorie des *radicaux libres*, qui met en avant le rôle du *stress oxydatif* en particulier photo-oxydatif dans le processus de mort cellulaire (*apoptose*) des cellules exposées comme certaines cellules de la rétine, conduisant à proposer l'utilisation d'*antioxydants* comme la Vitamine C et E pour traiter avec une certaine efficacité la DMLA (AREDS report, 2007)⁶.

Biophytis a décidé de concentrer ses efforts de recherche sur la dégénérescence du muscle squelettique liée à l'âge (sarcopénie) et la dégénérescence de la rétine liée à l'âge (DMLA) où le potentiel des molécules sélectionnées semblait le plus prometteur, permettant de bloquer ou ralentir fortement les processus de dégénérescence impliqués dans ces pathologies. Par ailleurs ces pathologies sont actuellement sans traitement pour les indications ciblées et sont les principales causes de handicap dans la population des plus de 60 ans. Biophytis a développé des modèles cellulaires et animaux des pathologies liées à l'âge objets de ses recherches, en collaboration avec des équipes de recherche biomédicale et des instituts de *recherche translationnelle* de l'UPMC.



UPMC : L'UPMC est une université parisienne, héritière de l'ancienne Sorbonne, spécialisée en sciences et médecine répartis principalement entre les campus de Jussieu (dans le Quartier latin de Paris) pour les sciences, et des campus hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Trousseau et Tenon pour la médecine. Elle accueille environ 32 000 étudiants (21 000 en sciences et 11 000 en médecine). 4 500 enseignants-chercheurs et chercheurs y travaillent, et elle héberge 125 laboratoires de recherche. Au classement de Shanghai 2014, l'UPMC a confirmé ses positions en étant la première université de recherche française, la 6e européenne, et progressant légèrement au niveau mondial à la 35e position.

⁵ Fontana L, Partridge L, Longo VD. 2010. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science*, 328 (5976): 321-326.

⁶ AREDS report N°22, 2007. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. *Arch Ophthalmol.*, 125(9):1225-1232.

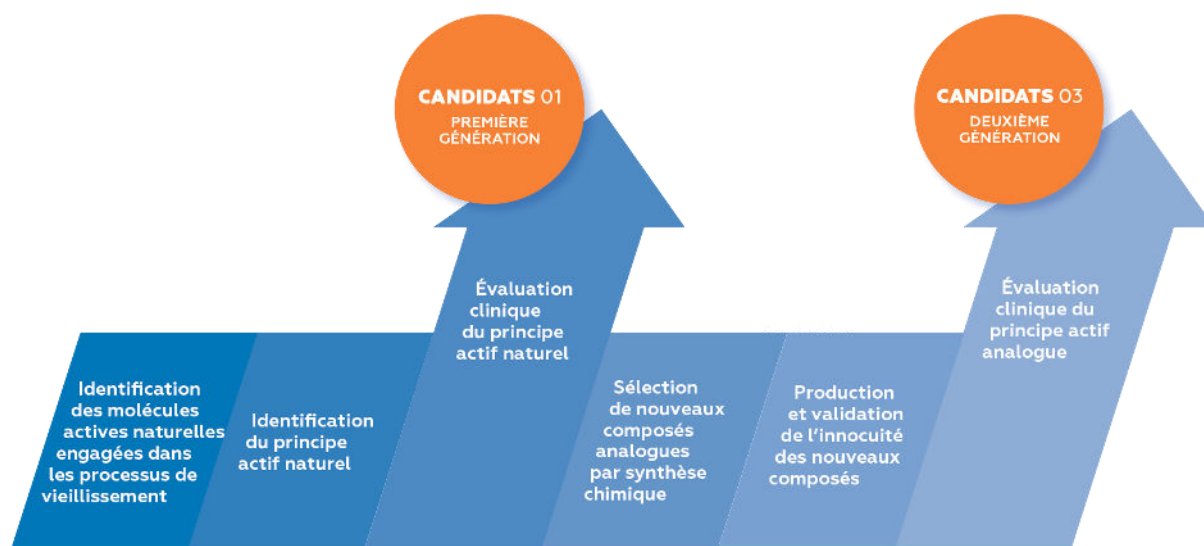
Institut de Myologie : depuis le début des années quatre-vingt, les dirigeants de l'Association Française contre les *myopathies* (AFM-Téléthon), malades et parents de malades, ont constitué un lieu de référence rassemblant, dans l'Hôpital public, une consultation spécialisée, des équipes de recherche fondamentale et clinique et un enseignement sur le muscle et ses pathologies. Le laboratoire du Docteur Gillian Butler-Browne a été partenaire du projet collaboratif SARCOB à partir de 2011.

Institut de la Vision : construit au cœur du CHNO (Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie) des Quinze-Vingts, l'Institut de la Vision est l'un des plus importants centres de recherche intégrée sur les maladies de la vision en Europe. Conçu comme un lieu de rassemblement et d'échanges, il réunit sur un même site la recherche fondamentale, clinique et industrielle. Depuis 2010, le projet MACULIA (DMLA) est conduit en collaboration avec Valérie Fontaine de l'UMRS968 de l'Institut de la Vision.

6.1.3. La stratégie de développement de candidats médicaments

Les deux programmes les plus avancés sont orientés vers le développement de traitements de deux pathologies liées à l'âge, handicapantes, sans traitement médicamenteux sur le marché : la sarcopénie, ou dégénérescence musculaire liée à l'âge, et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA).

Biophytis développe deux catégories de candidats médicaments pour chaque pathologie : des candidats de première génération (Série BIO-01), basés sur le développement de la molécule active naturel, extraite de la plante alimentaire ou médicinale, comme principe actif pharmaceutique ; et des candidats de seconde génération (Série BIO-03), basés sur le développement d'un *analogue* propriétaire du principe actif naturel, issu de la production par synthèse chimique (ou héli-synthèse) du composé.



La première génération de candidats est issue d'un processus de *screening phénotypique* sur des modèles cellulaires et animaux de la pathologie, sans connaissance *a priori* des cibles moléculaires. Leur origine nutritionnelle permet d'accélérer le *développement clinique* des candidats, en raison de l'exposition alimentaire de l'homme à ces substances et de leur très faible toxicité. La découverte des effets de ces substances sur les processus de vieillissement permet de breveter leur utilisation pour traiter les pathologies ciblées. Biophytis a ainsi développé *Sarconeos*, un candidat médicament en *développement clinique* pour traiter la

sarcopénie et *Macuneos*, un candidat médicament en *développement clinique* pour traiter la DMLA.

La seconde génération de candidats est développée en se basant sur la compréhension précise des mécanismes d'action des produits de première génération, en particulier des cibles moléculaires des candidats. Des composés *analogues* des principes actifs naturels sont synthétisés par chimie médicinale et sélectionnés dans des modèles cellulaires préalablement calibrés. La synthèse de composés originaux permet d'améliorer certaines propriétés pharmacologiques (en particulier la biodisponibilité des composés) et de breveter les formules chimiques des candidats au développement. Leur développement clinique nécessite au préalable de les valider dans des *études précliniques et cliniques* (phase 1) réglementaires pour évaluer leur toxicité éventuelle pour l'homme. Biophytis a ainsi développé BIO103, un candidat en *développement préclinique* pour traiter la sarcopénie, et a démarré la phase d'optimisation de BIO203, un candidat pour traiter la DMLA.

6.1.4. Le pipeline

Biophytis poursuit le développement clinique et réglementaire de *Sarconeos* et *Macuneos* dans la perspective de démarrer les études de phase 2b respectivement en 2017 et 2018.

La préparation de l'étude SARA de phase 2b a consisté tout d'abord à signer un partenariat avec l'américain Patheon pour lancer la production des lots cliniques du candidat médicament *Sarconeos* dans l'obésité sarcopénique. Ces lots seront utilisés pour l'étude SARA de phase 2b qui sera lancée en Europe et aux Etats-Unis dès l'obtention de l'autorisation des instances réglementaires.

Biophytis a ensuite déposé une demande d'avis scientifique auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, l'autorité réglementaire belge), et a reçu un avis favorable sur le plan de développement clinique et réglementaire de *Sarconeos* dans le traitement de l'obésité sarcopénique. Cet avis scientifique est la première étape du processus d'approbation réglementaire du développement de *Sarconeos*, qui doit conduire en 2017 aux autorisations des agences concernées : AFMPS (Belgique), ANSM (France), EMA (Europe), FDA (USA).

Biophytis, enfin, a sélectionné les 8 principaux centres d'investigation clinique en France et en Belgique où seront recrutés 180 patients sarcopéniques de l'étude *Sarconeos*.

Par ailleurs, Biophytis a initié la sélection de 3 sites d'investigation aux Etats-Unis dans l'objectif de recruter 120 patients.

Biophytis a ajouté deux études préalables (décrites en 6.2.5) à l'étude internationale SARA :

- La réalisation en Belgique d'une étude chez le volontaire sain âgé (Etude SARA-PK), afin de préciser la pharmacocinétique et la sécurité d'utilisation de *Sarconeos* chez cette population. *Sarconeos* sera administré à une trentaine de volontaires sains âgés, pendant 14 jours, à 3 doses quotidiennes (100 mg, 350 mg et 700 mg).
- Une étude pilote de caractérisation de la population cible et de pré-sélection des patients atteints de Sarcopénie (Etude SARA-OBS), afin de préciser les critères cliniques de cette nouvelle pathologie, et d'inclusion dans les principaux centres recruteurs en Europe et aux Etats-Unis de l'étude SARA.

Ces deux études, qui vont se dérouler au second semestre 2016, permettront d'enrichir le dossier clinico-réglementaire de *Sarconeos* et de déposer les demandes d'autorisation pour lancer la Phase 2b en Belgique, France (IMPD Ph2) et aux Etats-Unis (IND Ph2) au premier semestre 2017. Le temps de préparation de cette étude, allongé par rapport au protocole initialement proposé, a pour objectif de mieux caractériser les populations de patients âgés

ciblées, de diminuer le risque d'échec et de mieux valoriser le potentiel de Sarconeos tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

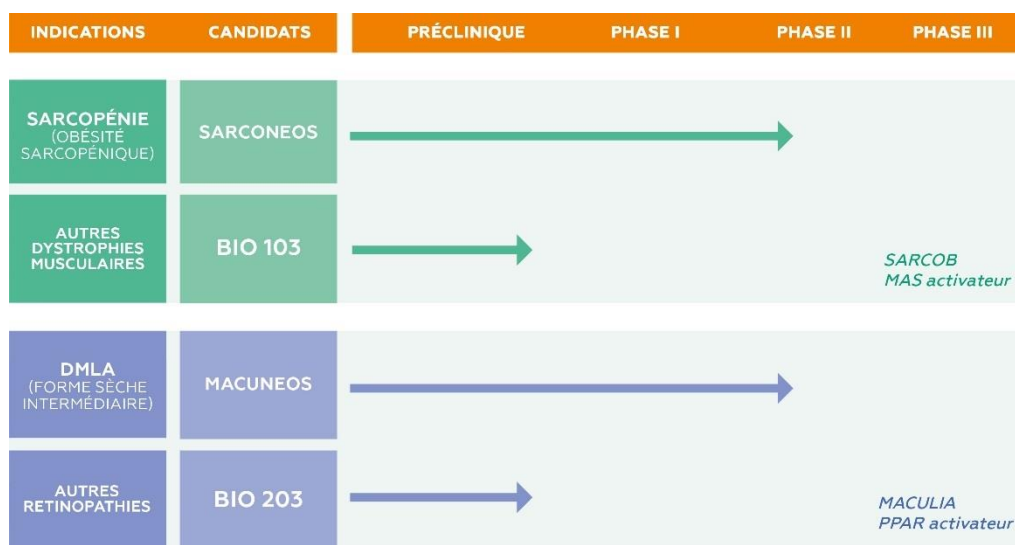
La préparation de l'étude MACA de phase 2b suit le même plan de développement clinique et réglementaire que celui de l'étude SARA de phase 2b. En particulier, Biophytis a démarré le scale-up industriel et sécurisé la filière de production de *Macuneos* avec des partenaires industriels internationaux. Le design de l'étude de phase 2b a été précisé, avec les référents scientifiques, dans l'anticipation des exigences des agences réglementaires qui proposent différentes modifications du protocole clinique en particulier l'utilisation de l'atrophie géographique comme critère principal et une réduction de la durée d'étude à 18 mois.

Par ailleurs, Biophytis va initier une phase préparatoire (décrite en 6.3.5) de l'étude internationale qui comprend notamment :

- La réalisation d'une étude de pharmacocinétique et sécurité chez le volontaire sain âgé en Europe
- Une étude pilote de caractérisation de la population cible et pré-sélection des patients atteints de DMLA sèche dans les principaux centres recruteurs en Europe et aux Etats-Unis. Ces modifications permettent d'envisager un design clinique en adéquation avec les exigences cliniques européennes et américaines.

Biophytis ambitionne un développement clinique concomitant de ses candidats médicaments aux Etats-Unis et en Europe. Pour ce faire, la Société a ouvert en novembre 2015 une filiale aux Etats-Unis à Boston, et nommé comme conseiller scientifique Roger Fielding (Tuft University, spécialiste mondial de la sarcopénie) et Ivana Kim (Harvard University, spécialiste mondial de la DMLA), afin d'être au contact de la communauté scientifique Nord-américaine sur les pathologies visées et de s'accorder sur les exigences cliniques et réglementaires aux Etats-Unis

Il convient de noter qu'en réalisant ces études complémentaires et en élargissement le recrutement de patients aux Etats-Unis (300 patients contre 180 initialement prévus), Biophytis a prolongé la phase de préparation des études SARA et MACA, et décalé le début de l'investigation de 12 à 18 mois, qui étaient annoncées au moment de l'IPO respectivement au premier semestre 2016 et deuxième semestre 2016.

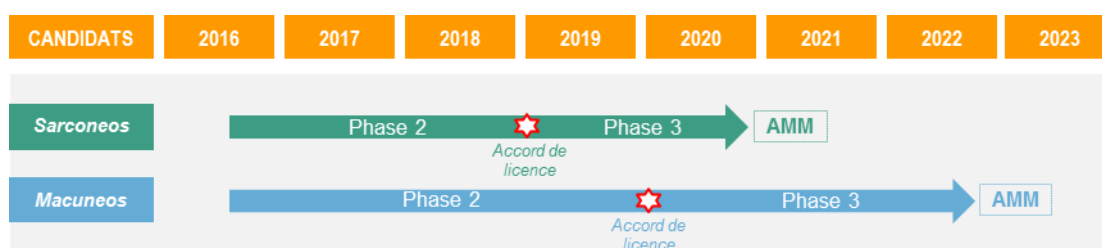


Le candidat médicament de deuxième génération BIO103 sera prêt pour entrer en phase préclinique réglementaire au second semestre 2016 et sera probablement développé pour traiter une dystrophie musculaire autre que la sarcopénie.

BIO203 qui est en voie d'optimisation et de développement galénique pourra entrer en phase préclinique réglementaire en 2017 et sera probablement développé pour traiter une rétinopathie autre que la DMLA.

La Société prévoit de signer un premier accord de licence sur l'exploitation de *Sarconeos* dans le traitement de la sarcopénie et des indications secondaires au plus tard en 2018 avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale qui poursuivra le développement du produit en phase 3 dans l'objectif d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2020.

Un second accord de licence sur l'exploitation de *Macuneos* dans le traitement de la DMLA et des indications secondaires est prévu en 2020 avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale qui poursuivra le développement du produit en phase 3 dans l'objectif d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2023.



6.1.5. Le modèle économique

L'objectif de Biophytis est de proposer aux laboratoires pharmaceutiques en 2018-2020 deux « packages technologiques » très complets et significativement dérisqués pour signer des accords de licence et de partenariat, compte tenu des éléments suivants :

- Candidat médicament de première génération (principe actif naturel) avec preuve d'efficacité clinique sur l'indication principale,
- Candidat médicament de seconde génération (principe actif analogue) ayant franchi les étapes de développement réglementaire,
- Mécanisme d'action exploré et décrit,
- Caractérisation des effets dans plusieurs *indications secondaires*.

- **Potentiel économique de Sarconeos**

En nous appuyant sur les différentes études disponibles sur la prévalence de la sarcopénie au sein de la population américaine⁷, nous obtenons les données suivantes concernant la population potentiellement adressable par *Sarconeos* :

	% des individus	Nombre d'individus
Population américaine		308 millions
% de la population US ayant entre 65 ans et 79 ans	10%	31 millions
% de la population US ayant plus de 80 ans	3,5%	11 millions
% de la population US atteinte de sarcopénie :		
Ayant entre 65 ans et 79 ans	30%	9,3 millions
Ayant plus de 80 ans	50%	5,5 millions
Total de la population US atteinte de sarcopénie		14,8 millions
% de la population US ayant plus de 60 ans atteinte d'obésité	35%	5,2 millions
Nombre de patients potentiels aux US pour <i>Sarconeos</i>		5,2 millions

Étant donné qu'il n'y a actuellement aucun traitement approuvé contre l'obésité sarcopénique, nous estimons que *Sarconeos* pourrait atteindre 30% de part de marché. Cependant, si des concurrents parviennent à atteindre le marché avant Biophytis, la part de marché de *Sarconeos* serait moins importante d'où un scénario à 10% de part de marché dans le cas le plus bas. Les autres hypothèses sélectionnées sont les suivantes :

- Un coût annuel du traitement à 1 000€, hypothèse relativement prudente compte tenu du prix de ventes de produits comparables sur d'autres pathologies
- Des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% (milieu de fourchette)
- Des royalties dues par Biophytis aux cotitulaires des brevets fixées à 10% (taux maximum)

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints d'obésité sarcopénique		5,2 millions	
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	10%	20%	30%
Coût annuel du traitement		1 000 €	
Pic de ventes	520 millions €	1,04 milliard €	1,56 milliard €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	52 millions €	104 millions €	156 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (10%)	5,2 millions €	10,4 millions €	15,6 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	46,8 millions €	93,6 millions €	140,4 millions €

Le potentiel de chiffre d'affaires net pour Biophytis est estimé entre 50 millions d'euros et 140 millions d'euros sur le marché US avec les hypothèses prudentes sélectionnées.

⁷ Baumgartner, R.N. et al., 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, American Journal of Epidemiology, 147, pp.755-763.

- **Potentiel économique de Macuneos**

De même que pour *Sarconeos*, les données des études concernant la prévalence de la DMLA, et en particulier de la DMLA sèche⁸, nous permettent d'évaluer la population adressable par *Macuneos* aux USA et dans le monde.

	% des individus	Nombre d'individus
Population américaine atteinte de DMLA		3,0 millions
Dont % DMLA sèche	90%	2,7 millions
Nombre de patients potentiels aux US pour <i>Macuneos</i>		2,7 millions
Population mondiale atteinte de DMLA		20 millions
Dont % DMLA sèche	90%	18 millions
Nombre de patients potentiels dans le monde pour <i>Macuneos</i>		18 millions

Comme pour *Sarconeos*, il n'y a pour le moment aucun traitement approuvé contre la DMLA sèche. C'est pourquoi nous estimons le potentiel de part de marché de *Macuneos* à 50% sur le marché US. L'entrée sur le marché d'un concurrent avant celle de Biophytis pourrait fortement affecter ce potentiel d'où une part de marché de 25% dans notre scénario le plus pessimiste. Les autres hypothèses utilisées dans nos scénarios sont les suivantes :

- Un coût annuel du traitement à 1 000€, hypothèse relativement prudente compte tenu du prix de vente de produits comparables sur d'autres pathologies
- Des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% (milieu de fourchette)
- Des royalties dues par Biophytis aux cotitulaires des brevets fixées à 11% (taux maximum)

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints de DMLA sèche	2,7 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	25%	40%	50%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	675 millions €	1,1 milliard €	1,35 milliard €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	67,5 millions €	110 millions €	135 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (11%)	7,4 millions €	12,1 millions €	14,9 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	60,1 millions €	97,9 millions €	120,1 millions €

En appliquant ces hypothèses sur la population mondiale, nous retiendrons une part de marché plus faible (scénario le plus bas à 10% et 30% pour le scénario le plus optimiste) étant donné que le traitement ne sera pas disponible dans toutes les régions du monde.

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints de DMLA sèche	18 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	10%	20%	30%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	1,8 milliard €	3,6 milliards €	5,4 milliards €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	180 millions €	360 millions €	540 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (11%)	19,8 millions €	39,6 millions €	59,4 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	160 millions €	320 millions €	481 millions €

⁸ Friedman D.S. et al., 2004. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Archives of Ophthalmology, 122, pp564–572.

Finalement, le potentiel de chiffre d'affaires annuel net pour Biophytis avec *Macuneos* est estimé entre 160 millions d'euros et 480 millions d'euros dont un quart à un tiers réalisé aux US.

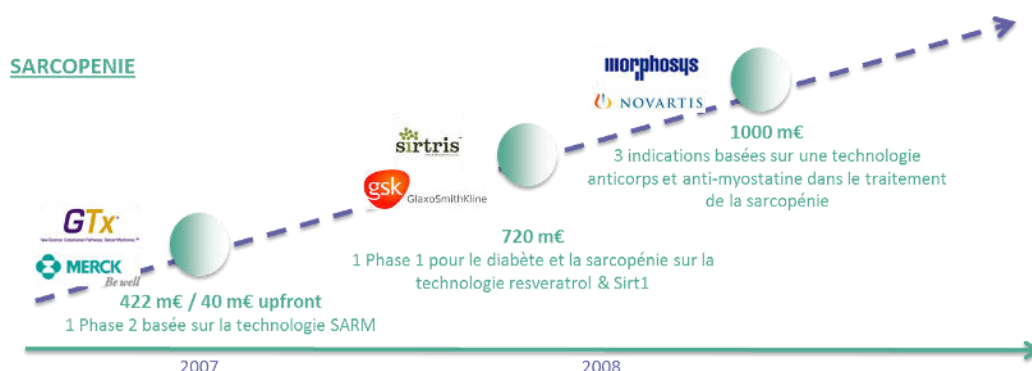
- **Potentiel économique immédiat**

Conséquence de leur prévalence élevée et en forte croissance, sarcopénie et DMLA font l'objet d'un investissement scientifique intense depuis une quinzaine d'années. Au fur et à mesure, la compréhension des mécanismes moléculaires et physiologiques se précise, les causalités sont mieux identifiées, les différentes catégories de patients sont mieux caractérisées par les cliniciens, et les critères réglementaires se mettent en place. De nouveaux marchés s'ouvrent.

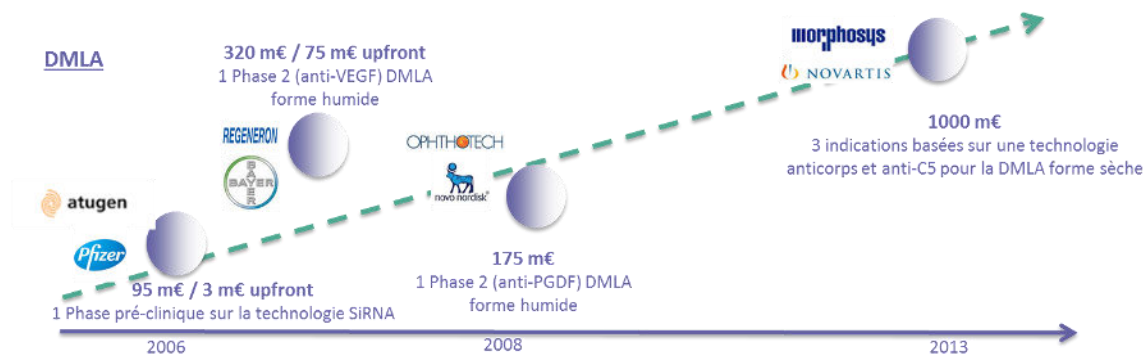
La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques, qui ont identifié ces pathologies parmi leurs axes stratégiques pour les années 2020-2030 contribuent à ce mouvement, soit par leurs propres développements, soit en signant des accords technologiques avec des biotech.

Comme il s'agit de nouveaux marchés sans traitement, les premiers produits qui seront commercialisés offrent un potentiel de chiffre d'affaires très élevé, comme l'illustre le médicament Lucentis de Novartis/Roche prescrit pour traiter la DMLA exsudative qui réalise actuellement environ 2Mds€ de chiffre d'affaires par an.

Les accords de licence déjà signés sont à l'échelle de ce potentiel économique. Ci-dessous, les principaux accords passés ces dernières années pour des produits en développement clinique dans le traitement de la sarcopénie et de la DMLA sont présentés.



L'accord de Licence entre Novartis et Morphosys a conduit au développement de BYM338 actuellement en phase 2 pour la sarcopénie myosite à inclusion et les cachexies liées au traitement du cancer.



L'accord de licence entre BAYER et REGENERON a conduit à la commercialisation de EYLEA dans le traitement de la DMLA humide.

Pour ces deux indications, la valeur d'un accord de licence avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale pour des produits en phase 2 est de plusieurs centaines de millions d'euros.

- **Potentiel économique futur**

Le domaine des maladies dégénératives liées au vieillissement est à peine exploré à ce jour. C'est un enjeu de santé public majeur, et son exploration scientifique va mobiliser des centaines de chercheurs et des investissements très significatifs.

Biophytis est l'une des premières sociétés à avoir mis en place une plateforme et une stratégie scientifique spécifiquement conçues pour répondre à ce besoin, et qui, avec les programmes sarcopénie et DMLA, s'apprête à faire la preuve de sa pertinence.

L'ambition de la Société est de continuer à découvrir et développer de nouvelles classes de médicaments pour traiter les maladies du vieillissement selon ce modèle :

- Partenariat avec des instituts de recherche biomédicale experts dans un champ de pathologies,
- Identification de plusieurs familles de molécules actives naturelles dans des études *phénotypiques*,
- Description du mécanisme d'action, choix de l'indication, et optimisation des candidats médicaments,
- Preuve d'efficacité clinique, et licence avec un laboratoire pharmaceutique.

6.2.1. Maladie et épidémiologie

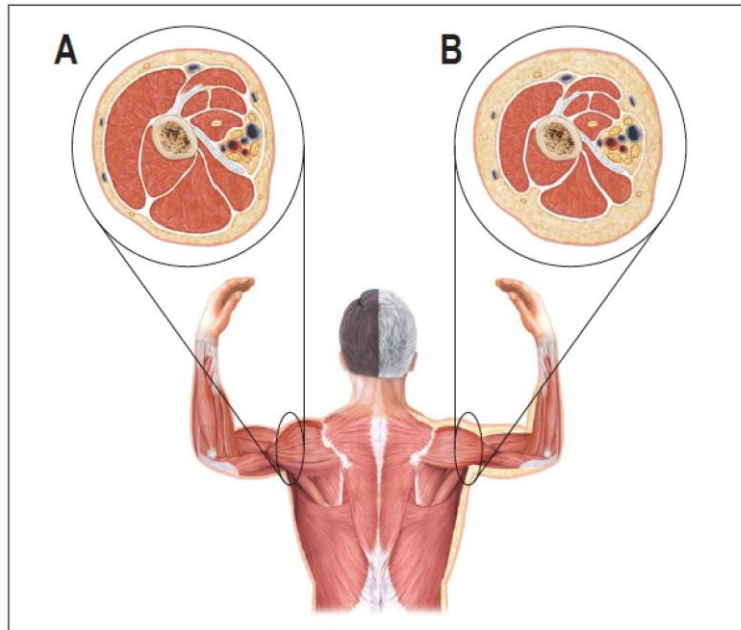
La dégénérescence musculaire ou sarcopénie est un processus naturel qui s'accélère avec l'âge. Il se matérialise par une perte de masse et de fonctionnalité musculaires, qui est à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. L'atrophie des fibres musculaires, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, et la réduction de leur nombre sont responsables de cette diminution de la masse musculaire. L'obésité aggrave la sarcopénie et la dégradation des capacités fonctionnelles. Or, la proportion de sujets obèses sarcopéniques est estimée à 31 % de l'ensemble de la population de plus de 60 ans aux États-Unis.

- **La sarcopénie**

L'avancée en âge s'accompagne d'une modification de la composition corporelle. On constate une augmentation de masse grasse et une diminution de masse maigre (masse osseuse, organes, tissu musculaire). Le terme « sarcopénie » a initialement été défini par Irwen Rosenberg en 1989⁹ pour désigner la diminution de la masse squelettique au cours du vieillissement. Ce mot provient du grec sarx pour « chair » et penia pour « manque ». Depuis 1989, la définition purement quantitative a évolué pour intégrer les notions de force et de qualité musculaire. En 2010, un groupe de travail européen sur la sarcopénie des populations âgées (European Working Group on Sarcopenia in Older People)¹⁰ a travaillé sur l'établissement d'une définition consensuelle de la sarcopénie. Il a insisté sur la nécessité de prendre en compte à la fois la perte de masse et la perte de fonction musculaires : ainsi la sarcopénie se définit maintenant comme la diminution de la masse et de la force musculaire, associées à une baisse des performances physiques.

⁹ Rosenberg I. 1989. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*, 50: 1231–1233.

¹⁰ Cruz-Jentoft AJ, Baryens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. 2010. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4): 412-423.



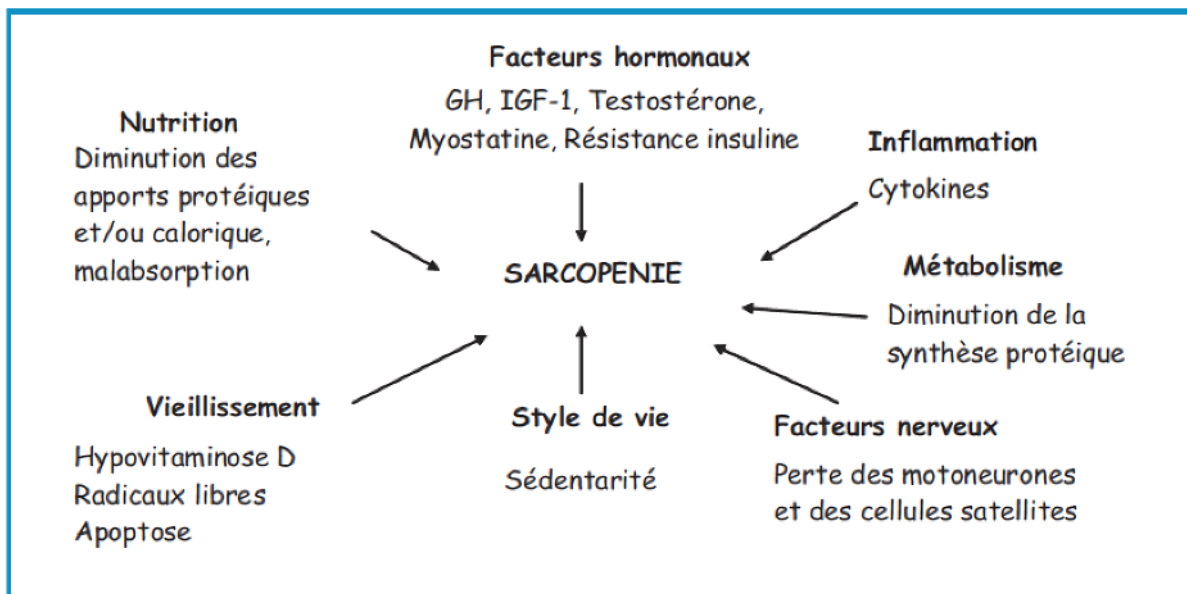
Les changements de composition corporelle lors de la sarcopénie (B) par comparaison avec le jeune adulte (A) correspondent à une perte de masse maigre et une augmentation du tissu adipeux, autour et entre les muscles, conséquences (entre autres) de l'inactivité physique et d'une alimentation inadéquate. Ces changements sont encore amplifiés chez les personnes obèses (Benton et al., 2011)¹¹.

Ce groupe suggère d'utiliser trois degrés conceptuels :

- la présarcopénie, qui est définie par une diminution de la masse musculaire uniquement,
- la sarcopénie, qui associe une réduction de la masse musculaire et la diminution soit de la force musculaire, soit de la performance,
- la sarcopénie sévère, associant la baisse de la masse, de la force et de la performance.

La sarcopénie est à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. Elle se traduit par une augmentation du risque de chutes, une incapacité progressive à effectuer des gestes du quotidien, une perte d'autonomie et conduit fatalement à une augmentation de la mortalité. Différentes études estiment que 25% des personnes de plus de 70 ans et 40% des plus de 80 ans seraient sarcopéniques.

¹¹ Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. 2011. Sarcopenic obesity : strategies for management. *AJN*, 111: 38-44.



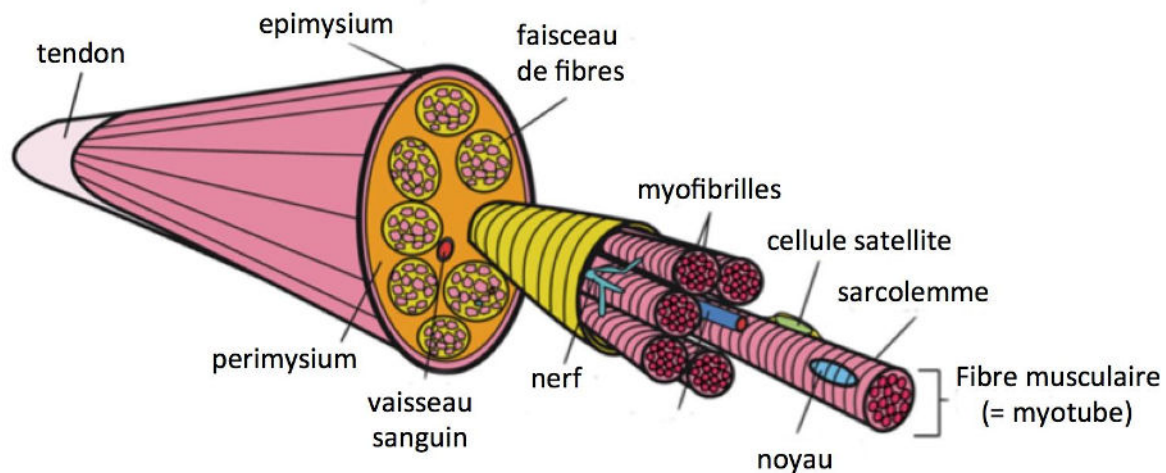
La sarcopénie, une pathologie multifactorielle (Aussel et al., 2013)¹².

Dès l'âge de 30 ans, on observe une dégénérescence musculaire de 3 à 8 % par décennie. Le tissu musculaire est remplacé par du tissu fibreux et adipeux, et cette perte s'accélère à partir de 50 ans. En effet, la masse musculaire décline approximativement de 1 à 2 % par an passé l'âge de 50 ans, tandis que la force décline en moyenne de 1,5 % par an entre 50 et 60 ans (-15 %), puis au rythme de 3 % par an, soit une perte de 30 % par décennie après 60 ans.

- **Le muscle squelettique**

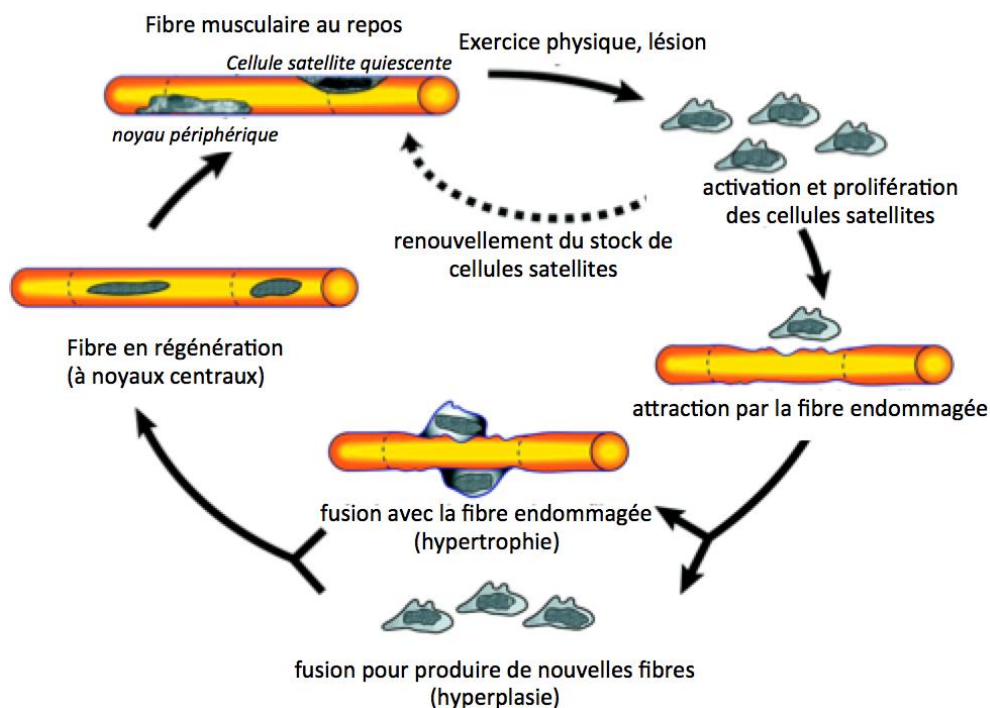
Les *muscles squelettiques* représentent une fraction très importante du poids du corps et de la masse protéique (28-35% chez un adulte en bonne santé). Ils sont le siège d'un important renouvellement, puisque l'organisme fabrique entre 250 et 300 g de protéines musculaires chaque jour.

¹² Aussel C, Woelffle E, Lemoigne P, Depailler L, Bouillanne O. 2013. Une nouvelle stratégie nutritionnelle pour lutter contre la dénutrition et la sarcopénie : le régime protéique pulsé. *Cahiers Nutrition Diététique*, 48: 33-40.



Structure d'un muscle squelettique (Scime et al., 2009)¹³

Le muscle est un tissu composé de cellules contractiles, appelées les *myotubes* (ou *fibres musculaires*). Ces *cellules géantes pluri-nucléées* sont riches en microfilaments d'actine et de *myosine* (deux protéines), acteurs principaux de la contraction musculaire. Il comprend par ailleurs des *cellules uninucléées*, les cellules satellites, qui peuvent se multiplier et fusionner avec les *myotubes* (ce qui se produit suite à des exercices physiques soutenus ou suite à une lésion) voire fusionner entre elles pour former de nouvelles fibres.

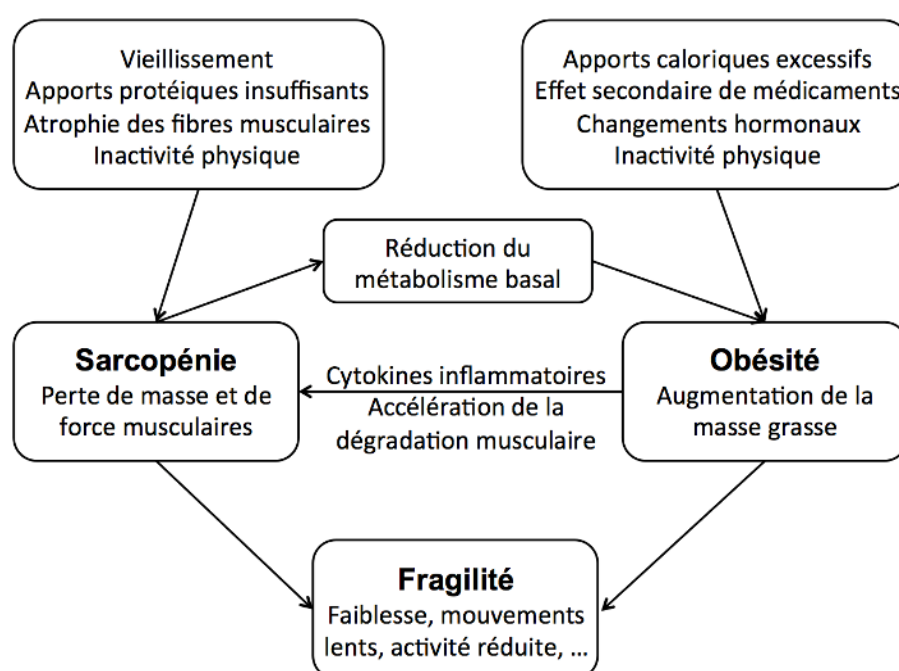


Les *muscles squelettiques* contiennent plusieurs types de *fibres*. Les *fibres* de type II sont puissantes, mais se fatiguent rapidement, tandis que les *fibres* de type I sont moins puissantes, mais permettent des efforts prolongés.

¹³ Scime A, Caron AZ, Grenier G. 2009. Advances in myogenic cell transplantation and skeletal muscle tissue engineering. *Frontiers in Bioscience*, 14: 3012-3023.

Caractéristiques	Type I	Type IIA	TYPE IIX
Temps de contraction	Lent	Rapide	Très rapide
Force	Faible	Forte	Très forte
Résistance à la fatigue	Forte	Intermédiaire	Faible
Mitochondries	Abondantes	Abondantes	Peu abondantes
Capacité oxydative	Forte	Forte	Faible
Source d'énergie	Lipides	Lipides et Glucides	Glucides

L'atrophie des *fibres musculaires*, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, est responsable de la diminution de la masse musculaire liée à l'âge. Cette atrophie n'affecte pas de manière similaire tous les types de *fibres musculaires* : ce sont les *fibres* de type II qui sont les plus affectées par l'avancée en âge. Cette atrophie est liée simultanément à une altération de la capacité du tissu musculaire à synthétiser les protéines musculaires, ainsi qu'à des processus de dégradation exacerbés.



Les changements qui conduisent à la sarcopénie sont amplifiés chez les personnes obèses (= obésité sarcopénique) (d'après Jarosz et Bellar, 2011)¹⁴

- **L'obésité sarcopénique**

D'après une étude récente, un sujet obèse et sarcopénique a trois fois plus de risque qu'un individu maigre sarcopénique ou qu'un individu obèse non sarcopénique de voir se dégrader ses capacités fonctionnelles au terme d'un suivi de 8 ans. L'obésité sarcopénique est un syndrome qui touche un nombre croissant d'individus âgés (10% des plus de 60 ans), en surpoids ou obèses, et qui présentent une fonte accentuée des *muscles squelettiques* masquée par l'accumulation de masses adipeuses au sein de ces derniers.

A l'évidence, la perte de masse et/ou de force musculaire majore le risque de chute et de fractures et conduit à une perte progressive de mobilité et d'autonomie. La perte de la qualité métabolique du *muscle squelettique*, en particulier sa capacité à oxyder glucides et lipides et

¹⁴ Jarosz PA, Bellar A. 2011. Sarcopenic obesity : an emerging cause of frailty in older adults. *Geriatric Nursing*, 30(1): 64-70.

à synthétiser des protéines augmente considérablement le risque de diabète et de maladies cardio-vasculaires chez des patients souvent déjà traités pour l'une ou l'autre de ces pathologies : hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque.

L'étude de prévalence la plus exhaustive fondée sur les données de la National Health and Nutrition Survey III (1988-1994) estime la proportion de sujets obèses sarcopéniques à 31% de l'ensemble de la population d'âge supérieur à 60 ans, soit environ 20 millions de personnes concernées par cette forme de sarcopénie uniquement aux USA. La seule étude d'impact économique disponible, fait état d'un coût de 18,5 milliards de dollars pour le système de santé aux États-Unis, soit environ 900 dollars par an et par personne concernée.

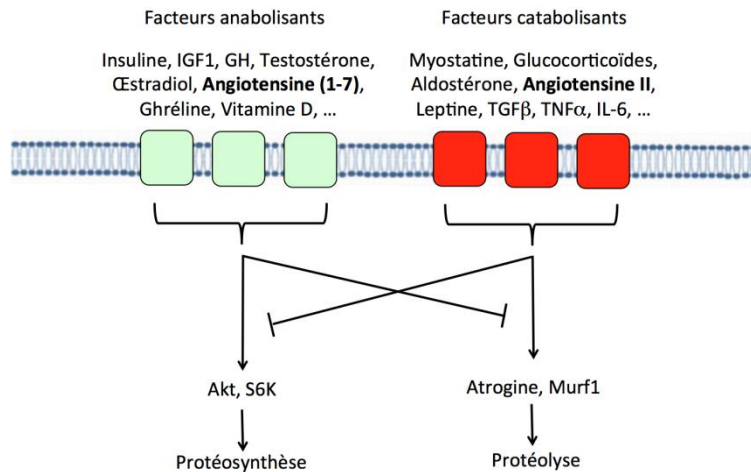
6.2.2. Hypothèse médicale

Le vieillissement des muscles s'accompagne d'une réduction de la taille des fibres ainsi que d'un changement dans la distribution des types de fibres. En particulier, la perte musculaire résulte d'une réduction de la protéosynthèse liée à la baisse des facteurs anabolisants, et d'une augmentation de la protéolyse. L'implication du système rénine-angiotensine (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie, a été envisagée dans diverses études. Notamment, l'étude de la capacité physique de patients âgés traités avec certains inhibiteurs d'ACE (ECA, Enzyme de Conversion de l'Angiotensine) a permis de montrer, dans des études d'intervention, que ce traitement pouvait dans certains cas, améliorer la mobilité de patients âgés. Biophytis a orienté ses travaux sur l'activation d'un des récepteurs de ce système : le récepteur Mas.

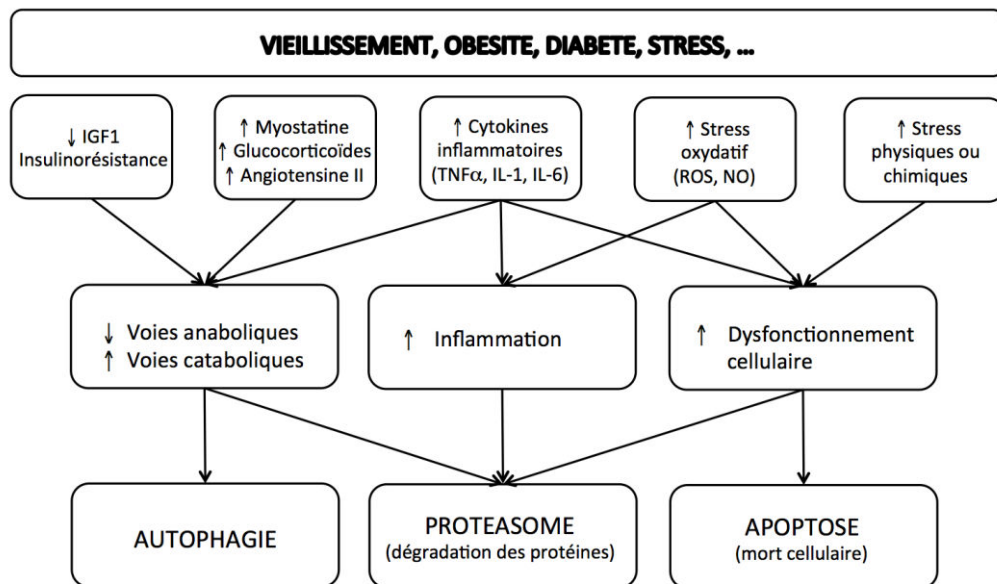
- **De la régénération du muscle au maintien de la fonctionnalité musculaire**

De façon simplifiée, la régénération du muscle dépend de sa capacité à synthétiser les protéines (actine et *myosine*) composant les filaments et à produire de nouvelles cellules musculaires (*myoblastes*) qui fusionneront avec les *myotubes* existants (ou qui fusionneront entre elles pour former de nouvelles *fibres musculaires*). La capacité des cellules satellites à assurer le renouvellement (partiel ou total) des *fibres musculaires* diminue chez les personnes âgées. Les variations de la taille des muscles dépendent donc de celles de la taille et du nombre des *myotubes*.

La masse musculaire fait l'objet d'un contrôle multifactoriel précis, avec des facteurs stimulateurs, comme la testostérone, l'*IGF-1* et la vitamine D, et des facteurs inhibiteurs, comme la *myostatine*, produite par les muscles eux-mêmes et qui agit de façon *autocrine*. Lors du vieillissement plusieurs changements hormonaux se produisent qui vont rompre cet équilibre et conduire à un déséquilibre entre les deux types de facteurs au profit de ceux qui favorisent la dégradation musculaire.



Lors de la sarcopénie, la perte musculaire résulte d'une réduction de la *protéosynthèse* liée à la baisse des facteurs anabolisants, et d'une augmentation de la *protéolyse*, conséquence d'une augmentation des facteurs *cataboliques*, en premier lieu de la *myostatine*, voire de la mort cellulaire (*apoptose*).



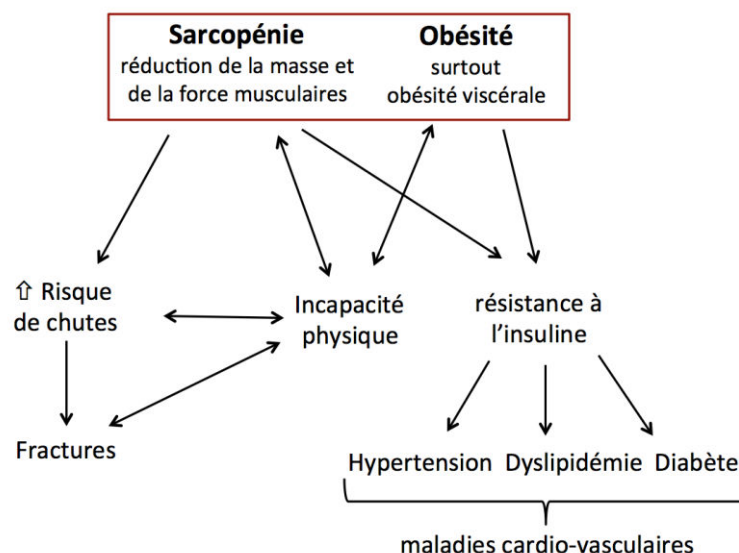
Il existe également une composante neuro-dégénérative de la sarcopénie, liée à une réduction du nombre de *motoneurones* et des plaques motrices, essentiels à l'activité musculaire (Lynch et Ryall, 2008)¹⁵. Des facteurs aggravants tels que la malnutrition, l'insuffisance rénale et le diabète peuvent influencer sur l'intensité et la précocité de la sarcopénie (Hébuterne, 2003 ; Pupim et al., 2005 ; Park et al., 2009 ; Kim et al., 2010)¹⁶.

¹⁵ Lynch GS, Ryall JG. 2008. Role of Γ -adrenoreceptor signaling in skeletal muscle : implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, 88: 729-767.

¹⁶ Hébuterne X, Bermon S, Schneider SM. 2001. Ageing and muscle: the effects of malnutrition, re-nutrition, and physical exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4(4): 295-300. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int*, 68(5): 2368-2374. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2010. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1497-1499.

Le vieillissement des muscles s'accompagne d'une réduction de la taille des *fibres* ainsi que d'un changement dans la distribution des types de *fibres* au profit des *fibres* de type I (*fibres* lentes, peu puissantes). La réduction de la taille et du nombre des *myotubes* ne s'accompagne pas toujours d'une réduction de la taille des muscles, car ceux-ci, suite à l'établissement de processus inflammatoires et à des apports nutritionnels trop élevés eu égard à l'activité physique des individus, peuvent être infiltrés par des *cellules adipeuses* dont la multiplication et le développement vont maintenir le volume du muscle constant, mais pas, bien évidemment, ses propriétés mécaniques. On parle alors d'obésité sarcopénique, pathologie qui se développe chez les personnes âgées en surpoids (Walrand et Boirie, 2007 ; Zamboni et al., 2008)¹⁷. Dans cette pathologie, les facteurs de risque cardio-métaboliques, que ce soit le risque cardio-vasculaire ou le risque de diabète, sont exacerbés en raison de l'incapacité du *muscle squelettique* de remplir sa fonction métabolique, devenant progressivement résistant à l'insuline et à la stimulation *anabolique*.

La sarcopénie des obèses représente donc une forme aggravée de la sarcopénie par la conjonction de plusieurs facteurs défavorables, l'effet délétère de l'infiltration graisseuse sur les muscles, qui réduit leur capacité *protéosynthétique* et amplifie leur dégénérescence, et le surpoids qui limite la mobilité (Zamboni et al., 2008) :



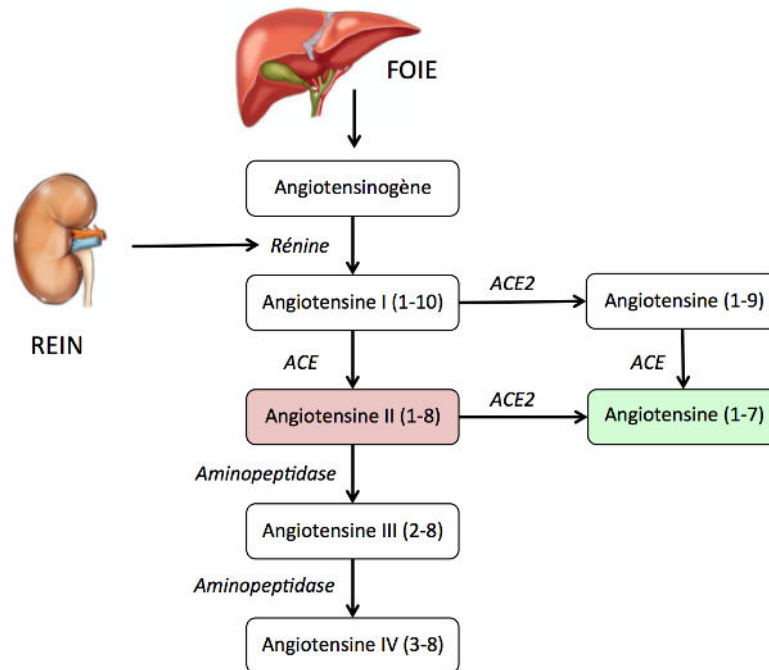
- **Système rénine-angiotensine et fonctionnalité musculaire**

Le *système rénine-angiotensine-aldostérone* désigne classiquement un système hormonal permettant de maintenir un équilibre entre les ions Na⁺ (sodium) et l'eau appelé *homéostasie* hydro-sodée. Pour cela, la rénine, une enzyme sécrétée par le rein, va cliver l'*angiotensinogène*, produit par le foie, pour former de l'angiotensine I. Celle-ci sera ensuite clivée par une enzyme de « conversion » (l'ACE) en angiotensine II, qui est un *peptide* aux

¹⁷ Walrand S, Boirie Y. 2007. Obésité sarcopénique: "parle à mon gras, mon muscle est malade. *Obésité 2*: 331-338. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. 2008. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 18: 388-395

propriétés vasoconstrictrices très puissantes. L'excès d'angiotensine II est donc une cause importante d'hypertension, et les inhibiteurs de l'ACE sont classiquement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.

On a découvert par la suite que ce système était beaucoup plus complexe, car il est susceptible de générer un grand nombre de *peptides* biologiquement actifs :

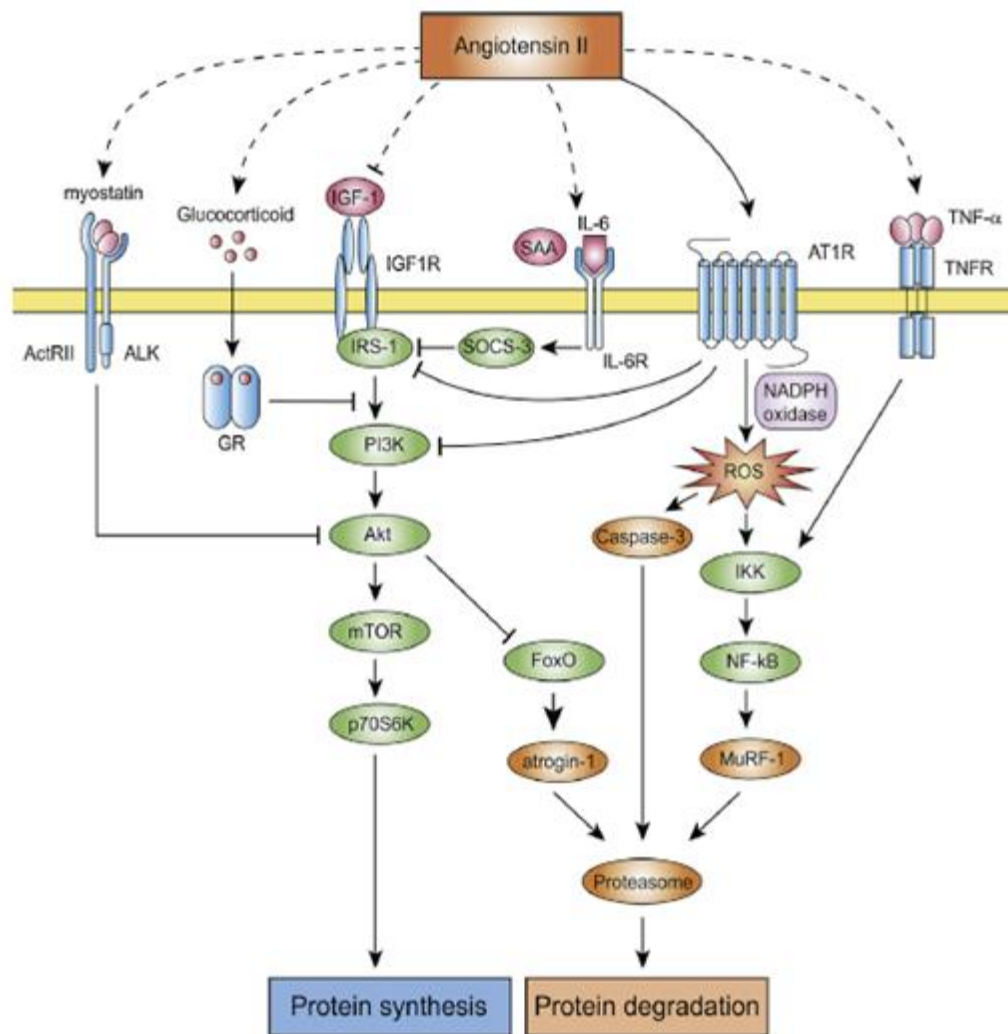


Les rôles physiologiques de tous ces composés sont en cours d'étude. L'implication du *système rénine-angiotensine* (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie, a été envisagée dans diverses études génétiques et *pharmacologiques* chez l'animal et l'homme (Carter et Groban, 2008)¹⁸.

Les *cellules musculaires squelettiques* sont des cibles de l'angiotensine II via le récepteur AT1R. De ce fait, il apparaît actuellement que l'angiotensine II serait un acteur majeur de l'apparition de la sarcopénie (Yoshida et al. 2013)¹⁹.

¹⁸ Carter CS, Groban L. 2008. Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction. *Aging Health*, 4(1): 37-46.

¹⁹ Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE, Higashi Y, Sukhanov S, Delafontaine P. 2013. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, 45: 2322-2332.



L'angiotensine II joue un rôle essentiel dans le développement de la sarcopénie à la fois de façon directe via son récepteur AT1 qui provoque une résistance à l'insuline et à l'IGF-1 et de façon indirecte, via la production accrue de *myostatine*, de glucocorticoïdes, de TNF-α et d'IL-6 (Yoshida et al., 2013). Ces effets peuvent aussi inclure la réduction de la production *autocrine* d'IGF-1 (Brink et al., 2001)²⁰.

L'étude de la capacité physique de patients âgés traités avec des inhibiteurs d'ACE (ACE-I) pour une hypertension artérielle, a permis de montrer, dans des études épidémiologiques ou des études d'intervention, que ce traitement pouvait dans certains cas, en particulier en combinaison avec de l'exercice physique, améliorer la mobilité de patients âgés (Buford et al., 2012)²¹. L'effet des inhibiteurs d'ACE sur la performance physique des sportifs est par ailleurs bien établie par de nombreuses études cliniques, et l'association d'un polymorphisme

²⁰ Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch WE, Delafontaine P. 2001. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates *autocrine* insulin-like growth-factor I. *Endocrinology*, 142(4): 1489-1496.

²¹ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60(7): 1244-1252.

d'insertion/délétion dans le gène ACE avec la réponse à des exercices de résistance ou d'endurance bien établi (Ma et al., 2013 ; Nazarov et al., 2001)²².

nombre	patients	composé	résultat	auteurs
641	Femmes hypertendues Age 77-80 ans	Inhibiteur de l'ACE	Moindre perte de force musculaire et de vitesse de marche sur 3 ans dans le groupe traité	Onder et al. (2002) ²³
2431	Personnes âgées en bon état de santé Age moyen 73 ans	Inhibiteur de l'ACE ou Béta-bloquant	Masse musculaire des membres inférieurs supérieure chez le groupe traité	Di Bari et al. (2004) ²⁴
130	Personnes âgées avec un problème de mobilité Age moyen 79 ans	Inhibiteur de l'ACE (perindopril)	Distance de marche en 6 min Améliorée chez le groupe traité	Sumukadas et al. (2007) ²⁵
1929	Insuffisants cardiaques Age moyen 60 ans	Inhibiteur de l'ACE (enalapril)	Risque de perte de poids plus faible chez le groupe traité	Anker et al. (2003) ²⁶
424	Personnes âgées avec un problème de fonctionnement musculaire 70-89 ans	Inhibiteur de l'ACE	L'activité physique a significativement amélioré la vitesse de marche des utilisateurs d'inhibiteurs de l'ACE	Buford et al. (2012) ²⁷

Les inhibiteurs d'ACE ont aussi été testés dans plusieurs études cliniques pour traiter des patients atteints de *myopathie de Duchenne*, en substitution ou complément de *bêta-bloquants*, avec des résultats très intéressants sur l'insuffisance cardiaque, en retardant la progression de la *cardiomyopathie* (Viollet et al., 2012)²⁸.

²² Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. 2013. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(1): e54685. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, Rogozkin VA. 2001. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, 9(10): 797-801.

²³ Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan R, Fried LP, Chavez PHM, Williamson J et al. 2002. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. *Lancet*, 359(9310) : 926-930.

²⁴ Di Nari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB et al. 2004. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons : the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*, 52(6): 961-966.

²⁵ Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. 2007. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment : a randomized controlled trial. *CMAJ*, 177(8): 867-874.

²⁶ Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN et al. 2003. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, 361(9363): 1077-1083.

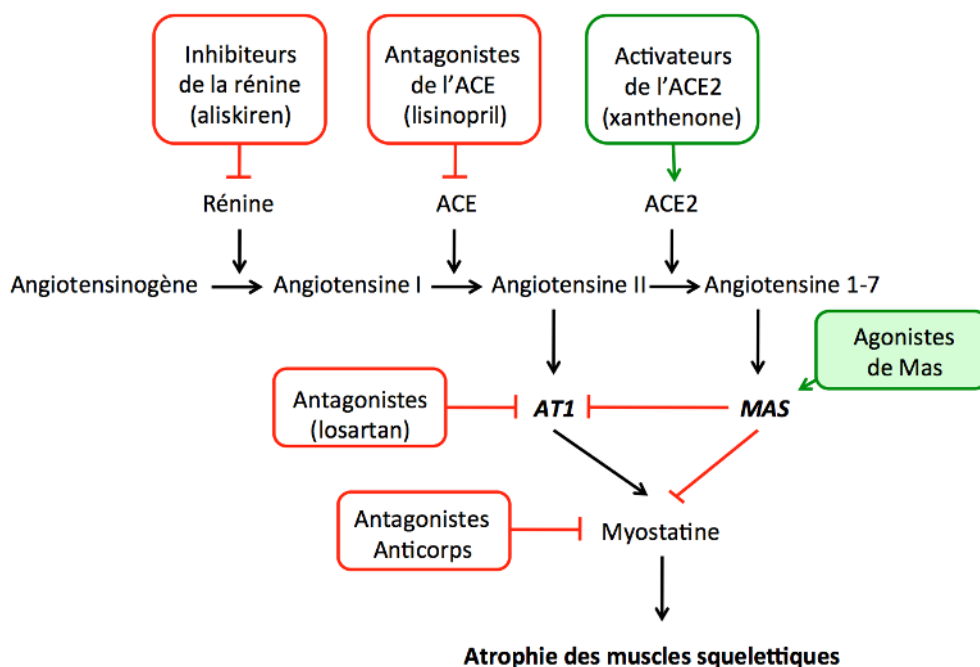
²⁷ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60(7): 1244-1252.

²⁸ Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. 2012. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*, 10: 98-102.

- **L'angiotensine 1-7 et le récepteur Mas, nouveaux acteurs du système rénine angiotensine**

D'autres acteurs du système RAS semblent pouvoir agir sur la *fonctionnalité musculaire*. Récemment, l'angiotensine 1-7, formée par une enzyme appelée ACE2, et son récepteur (Mas) ont été découverts. L'angiotensine 1-7, *ligand* endogène du récepteur Mas, s'oppose à de nombreuses actions de l'angiotensine II et est impliquée dans la régulation cardiovasculaire, rénale et métabolique. Récemment, il a été montré que l'angiotensine 1-7 a des effets bénéfiques dans un modèle animal de la *myopathie de Duchenne* (Acuña et al., 2014 ; Riquelme et al., 2014)²⁹.

Développer des *activateurs* du récepteur Mas pour traiter l'obésité sarcopénique est particulièrement original, aucun produit de ce type n'étant mentionné dans la littérature scientifique pour traiter cette indication. Ce récepteur, qui était orphelin il y a encore quelques années, n'a pas fait l'objet de développement *pharmacologique* à la connaissance de la Société. Il est vraisemblable que la stimulation de Mas ne produira pas exactement les mêmes effets que l'inhibition de l'ACE, ou encore que l'administration d'*antagonistes* du récepteur AT1 de l'angiotensine II.



Plusieurs études indiquent que la stimulation de Mas pourrait être plus efficace pour stimuler l'*anabolisme* musculaire que l'inhibition de l'ACE, et aurait des effets métaboliques en particulier sur le *tissu adipeux* plus importants que l'inhibition de l'ACE.

L'enjeu est ici de limiter la *polymédication* en traitant non pas les symptômes mais la cause principale de ces pathologies chez le sujet âgé obèse sarcopénique en combinant exercice physique et intervention médicamenteuse.

²⁹ Acuña MJ, Pessina P, Olguin H, et al. 2014. Restoration of muscle strength in dystrophic muscle by angiotensin-1-7 through inhibition of TGF- β signalling. *Human Molecular Genetics*, doi: 10.1093/hmg/ddt514. Riquelme C, Acuña MJ, Torrejón J, Rebolledo D, Cabrera D, Santos RA, Brandan E. 2014. ACE2 is augmented in dystrophic skeletal muscle and plays a role in decreasing associated fibrosis. *PLoS One*, 9(4): e93449.

6.2.3. Preuve de concept

Les composés de Biophytis sont les premières molécules non peptidiques agonistes du récepteur Mas à faire l'objet d'un développement pharmaceutique. Les tests des composés Sarconeos et BIO103 sur des cellules musculaires ont montré une augmentation significative des synthèses protéiques et de la croissance du diamètre des myotubes. De plus, dans des modèles animaux soumis aux composés de Biophytis, les muscles sont plus gros et contiennent davantage de protéines, l'expression d'un facteur clé de la protéolyse a été diminuée, et celle de marqueurs de la myogenèse est augmentée

Les chercheurs de Biophytis ont porté leur intérêt sur une famille de molécules d'origine végétale, *analogues* d'hormones d'insectes, et de façon assez étonnante, présentes dans des plantes médicinales utilisées dans les différents continents (Europe, Afrique, Amérique, Asie, Océanie). Ces plantes possèdent en particulier des activités *anabolisantes* et antidiabétiques, sans pour autant qu'il soit toujours établi que ces molécules représentent les principes actifs.

Dans cette famille de près de 400 composés, une molécule est la plus fréquemment rencontrée et est souvent la plus abondante au sein d'un cocktail complexe. Il s'agit de *Sarconeos*. Cette molécule a fait initialement l'objet de différents travaux au Japon, en Russie et en Ouzbékistan, travaux longtemps restés confidentiels à cause du barrage de la langue, mais la situation a changé à partir de 1990 et cette molécule a également suscité des recherches, en particulier aux Etats-Unis et en Allemagne. Cette molécule diffère fortement des hormones des mammifères et de l'Homme, et de ce fait n'interfère pas avec leur système hormonal. Elle présente par ailleurs une très faible toxicité (DL50 orale > 9 g/kg).

Ce n'est qu'assez récemment que la molécule est devenue disponible avec un bon degré de pureté et en quantité adéquate pour permettre des expérimentations à grande échelle et non ambiguës quant à la nature des molécules actives utilisées.

C'est à partir de cette molécule qu'ont été développés les deux candidats médicaments *Sarconeos* et BIO103. Le premier est à base de la molécule naturelle, tandis que le second est le produit d'une *hémisynthèse* associée à un *screening* sur plus d'une centaine de molécules dérivées. Ce *screening* avait pour objectif de sélectionner une molécule ayant une activité et une biodisponibilité améliorées.

Sarconeos a été choisi pour les propriétés suivantes :

- cette molécule stimule les synthèses protéiques (*hépatocytes*, *myocytes*) en stimulant la phase finale (la traduction),
- elle possède des effets hypoglycémiants,
- elle possède des effets hypolipémiants.

- **Mécanisme d'action : implication de Mas**

Biophytis a déterminé le mécanisme d'action principal de *Sarconeos*, responsable de l'effet anabolisant musculaire, qui implique le récepteur Mas.

Différents éléments pharmacologiques plaidant en faveur d'un effet membranaire via une *protéine G* (Gorelick-Feldman et al., 2010)³⁰, Biophytis a dans un premier temps préparé des conjugués entre *Sarconeos* et la *sérumalbumine*, et constaté que le composé accroché par le 22-OH restait actif, alors qu'il était incapable d'entrer dans les cellules, ce qui confirmait une action membranaire.

Sur la base des effets observés et d'une analyse bibliographique exhaustive, une dizaine de récepteurs candidats ont été retenus et testés. Au final, il s'est avéré que les effets des molécules étaient très proches de ceux de l'angiotensine 1-7, et cette hypothèse a été confirmée par l'utilisation de deux *antagonistes* peptidiques (A-779 et D-Pro⁷-Ang 1-7) qui ont effectivement aboli les différents effets des composés de Biophytis sur les cellules C2C12, alors qu'ils sont sans effet sur l'action *anabolisante* de l'*IGF-1*. De même, l'absence du récepteur Mas suite à l'injection d'un *siRNA* spécifique abolit les effets de *Sarconeos* et BIO103.

Biophytis conclut de ce travail que ces composés représentent les premiers *activateurs* stéroïdiens du récepteur Mas, et l'analyse a posteriori de l'ensemble des données de la littérature sur les effets comparés des deux composés et de l'angiotensine 1-7 est en accord avec cette conclusion, y compris pour des effets sur le système cardiovasculaire (e.g. Wu et al., 2001)³¹. Il reste possible toutefois que certains effets diffèrent, car il a été montré que le récepteur Mas pouvait répondre de façon différente selon la nature *peptidique/non peptidique* du *ligand* utilisé (Tirupula et al., 2014)³².

Le mécanisme d'action par lequel *Sarconeos* et BIO103 stimulent l'*anabolisme* dans le muscle est schématisé ci-dessous :

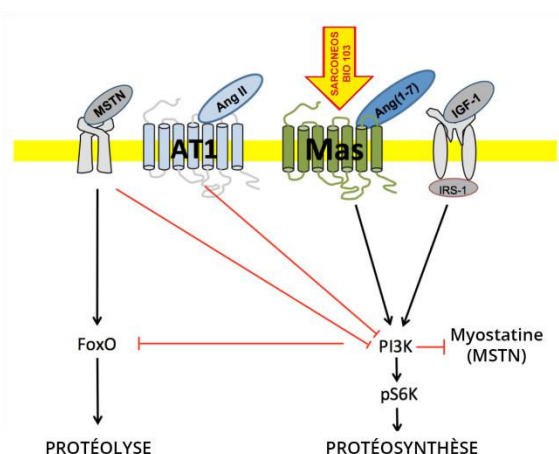


Schéma représentant le mécanisme d'action de Sarconeos sur l'anabolisme et le catabolisme musculaires

³⁰ Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. 2010. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids* 70: 632-637.

³¹ Wu X, Lin J, Liang Z, Shi F. 2001. Beneficial effects of ecdysterone on rat myocardial infarction induced by coronary occlusion. *Zhongcaoyao (Chinese traditional and herbal Drugs)* 32(8): 721-723.

³² Tirupula KC, Desnoyer R, Speth RC, Karnik SS. 2014. Atypical signaling and functional desensitization response of mas receptor to peptide ligands. *PLoS ONE*, 9(7): e103520.

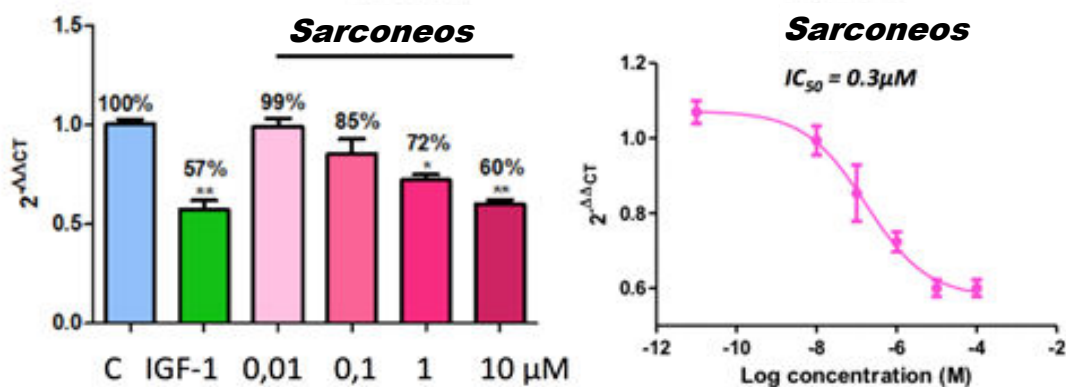
- **Expérimentations réalisées avec les cellules musculaires**

Les cellules sont placées dans un milieu permettant leur prolifération, puis leur fusion et différenciation en *myotubes*, et il est ainsi possible d'apprécier l'effet de molécules à tester sur ces deux processus. Plusieurs marqueurs ont été utilisés :

- les synthèses protéiques à l'aide d'une acide aminé radiomarké,
- la croissance par mesure du diamètre des *myotubes*,
- la mesure de différents transcrits (*myostatine*, marqueurs du *protéasome*, ...),
- l'effet sur différentes voies de transduction.



Protocole	Culture cellulaire	Différenciation	Traitement (composé)	Résultats
Diamètre des myotubes	1-2 jours	5 jours	2-3 jours	Augmentation du diamètre des myotubes
Synthèse protéique	1-2 jours	5 jours	2-6 heures	Stimulation de la synthèse protéique
Phosphorylation de 56K	1-2 jours	5 jours	2-6 heures	Stimulation de la phosphorylation de 56K
Expression de la myostatine	1-2 jours	5 jours	2-6 heures	Inhibition de la myostatine



Inhibition dose-dépendante de l'expression de la myostatine par Sarconeos

Les molécules peuvent être testées seules (effets dose-réponse) ou en combinaison pour tester des *antagonismes* ou des synergies. La sélection des molécules de synthèse a été réalisée essentiellement sur la base de la mesure des transcrits.

- **Expérimentations réalisées dans des modèles animaux d'obésité sarcopénique**

Plusieurs expérimentations ont été réalisées pour évaluer l'activité de *Sarconeos* dans des modèles animaux d'obésité sarcopénique, chez la souris et chez le rat, en particulier dans un contexte d'obésité et/ou de vieillissement :

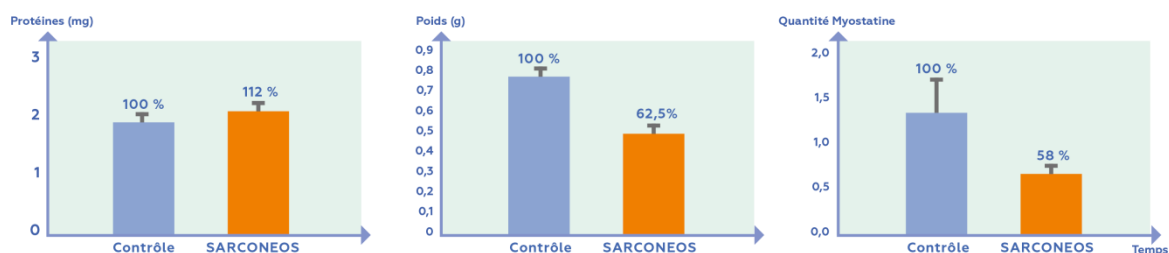
Référence	Modèle animal	Résultats
Foucault et al. 2015, en cours de publication	Souris C57Bl/6J jeunes, nourries avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse des <i>muscles squelettiques</i> Inhibition de l'expression de la <i>myostatine</i> stimulation de l'expression de gènes de la myogenèse et mitochondriaux
Guelzim et al., 2015, en cours de publication	Souris C57Bl/6J âgée, nourries avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse des <i>muscles squelettiques</i>
Mouveaux et al., 2015, cours de publication	Rat GK âgé, nourries avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse maigre réduction de la <i>protéolyse</i> et de l' <i>inflammation</i> du <i>muscle squelettique</i> de la patte Réduction de la masse grasse
Foucault et al., 2012 ³³	Souris C57Bl/6J de 6-8 semaines, nourries avec un régime hyperlipidique, traitement de 3 semaines	Réduction de la masse grasse épидидymaire et sous-cutanée
Foucault et al., 2014 ³⁴	Souris C57Bl/6J de 6-8 semaines, nourries avec un régime hyperlipidique, traitement de 3 semaines	Augmentation de la dépense énergétique Stimulation du métabolisme mitochondrial

Les molécules ont été soit incorporées dans la nourriture, soit administrées quotidiennement par voie orale. On retiendra ici les principaux résultats obtenus :

- les molécules testées limitent l'apparition d'une obésité,
- les muscles sont plus lourds et contiennent davantage de protéines,
- l'expression de la *myostatine* est réduite, alors que celle des marqueurs de la myogenèse (*myogénine*, *myoD*) est augmentée.

³³ Foucault AS, Mathé V, Lafont R, Even P, Dioh W, Veillet S, Tom. D, Huneau D, Hermier D, Quignard-Boulangé A. 2012. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity* 20: 270-277.

³⁴ Foucault AS, Even P, Lafont R, Dioh W, Veillet S, Tom. D, Huneau JF, Hermier D, Quignard-Boulangé A. 2014. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 128: 226-231.



Effet de l'apport de Sarconeos sur le poids du muscle soleus et l'expression de la myostatine dans ce même muscle et la masse grasse après un régime obésifiant chez la souris C57Bl/6.

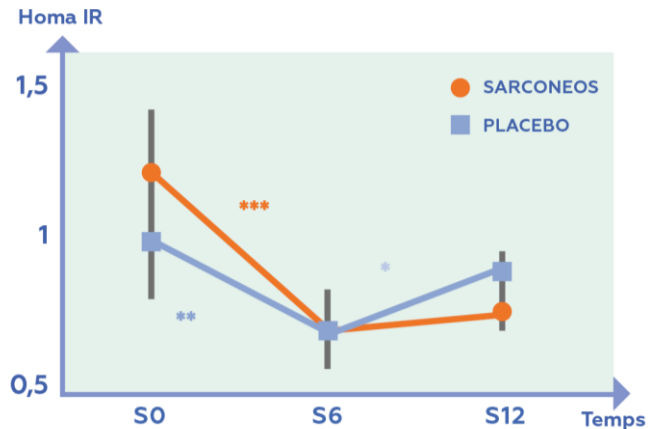
Les études de biodisponibilité réalisées chez le rat ont permis d'identifier des molécules dérivées présentant une biodisponibilité très supérieure à celle de *Sarconeos*.

- **Etudes cliniques chez des volontaires sains**

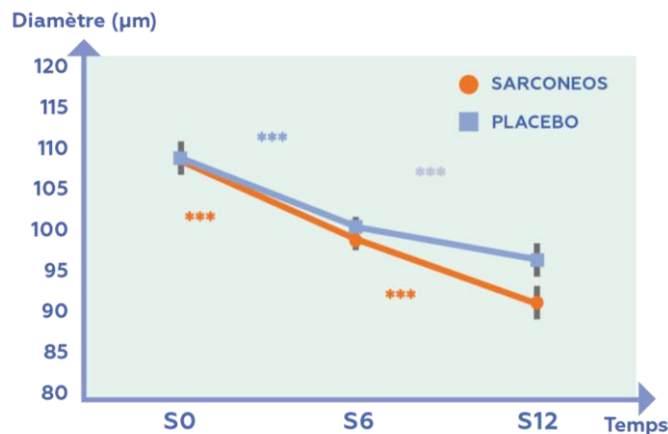
Les effets de *BIO101* ont été évalués dans une *étude clinique* réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Prof. Karine Clément) chez des volontaires sains obèses après administration chronique orale pendant 3 mois (6 semaines de régime hypocalorique suivies de 6 semaines de régime normo-calorique). Ils confirment l'absence de toxicité (aucun événement indésirable grave observé) à la posologie étudiée (40 mg/jour). Une réduction significative de la masse grasse abdominale et une augmentation de la sensibilité à l'insuline sont observées. Ces résultats sont confortés par ceux d'une étude réalisée sur 80 volontaires en surpoids pendant 3 mois à une posologie de 100 mg/jour par l'équipe du Prof. Wuttke de l'Université de Göttingen (Wuttke et Seidlova-Wuttke, 2013³⁵).

Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Foucault et al., 2015, en préparation	40 mg / jour	58 sujets obésité masse abdominale 18-65 ans 3 mois (dont 1,5 mois de régime hypocalorique et 1,5 mois de régime normocalorique)	Réduction de la masse grasse abdominale (dont 1,5 mois de régime hypocalorique et 1,5 mois de régime normocalorique) Stabilisation du poids Augmentation de la sensibilité à l'insuline

³⁵ Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. 2013. Pflanzliche Präparate für die Therapie klimakterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen. *Frauenarzt* 54(6): 580-587.



Augmentation de la sensibilité à l'insuline (mesurée par l'index HOMA IR³⁶) dans l'étude clinique chez des volontaires sains obèses (Sarconeos est en trait plein ; le placebo en pointillés)



Diminution de la taille adipocytaire dans l'étude clinique chez des volontaires sains obèses (Sarconeos est en trait plein ; le placebo en pointillés)

Par ailleurs, plusieurs études cliniques menées avec un extrait concentré et titré de *Stemmacantha carthamoides* chez des athlètes soumis à des exercices physiques intenses ont montré que cette molécule à une posologie entre 30 et 70 mg/jour augmentait leur capacité physique (Azizov et al., 1998 ; Gadzhieva et al., 1995)³⁷ ainsi que leur masse musculaire (+ 6.5 %- Simakin et al., 1988)³⁸.

Le traitement des populations âgées nécessite de trouver le bon équilibre entre les bénéfices du traitement et l'impact de celui-ci sur la qualité de vie.

³⁶ HOMA-IR (HOMeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) = [Glycémie à jeun (mmol/L) x Insulinémie à jeun (mU/L)] / 22,5

³⁷ Azizov AP, Seifulla RD, Ankudinova IA, Kondrat'eva II, Borisova IG. 1998. Effect of the antioxidants elton and leveton on the physical work capacity of athletes. *Eksp Klin Farmakol* 61(1): 60-62. Gadzhieva RM, Portugalov SN, Paniushkin VV, Kondrat'eva II. 1995. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksp Klin Farmakol* 58(5): 46-48.

³⁸ Simakin SYu, Panyushkin VV, Portugalov SN, Kostina LV, Martisorov EG. 1988. Combined application of preparation Ecdysten and product Bodrost during training in cyclic sports. *Sports Science Bulletin* N°2, 29-31.

6.2.4. Concurrence

Le traitement des populations âgées nécessite de trouver le bon équilibre entre les bénéfices du traitement et l'impact de celui-ci sur la qualité de vie.

L'activité physique est préconisée comme moyen pour lutter contre la sarcopénie. Il peut dès lors être proposé de mettre en place un programme quotidien d'exercices physiques d'une durée de 30 minutes plutôt de type résistance, permettant de renforcer en particulier la force musculaire et la mobilité. Des exercices physiques sur une durée de 8 semaines peuvent à eux seuls entraîner une augmentation de la force musculaire de 180 % et de la masse musculaire de 11 % (Fiatarone et al., 1994)³⁹.

Une nutrition adaptée est certainement nécessaire pour fournir en quantité adéquate les substrats de la *protéosynthèse*. En effet, chez les personnes âgées le *tractus digestif* a tendance à séquestrer les acides aminés pour son propre compte. Il convient donc d'augmenter la quantité de protéines ingérées afin que la concentration *post-prandiale* des acides aminés devienne suffisante pour stimuler la *protéosynthèse* musculaire (Symons et al., 2007)⁴⁰, voire un apport protéique « pulsé » (Aussel et al., 2013)⁴¹. L'apport de *leucine* s'inscrit dans la même logique (Katsanos et al., 2006)⁴².

Les plus grandes sociétés de nutrition comme Nestlé, Danone ou Lactalis développent par ailleurs des produits de nutrition médicale, basés sur une supplémentation en protéines, acides aminés essentiels et Vitamine D, qui sont commercialisés dans différents pays sur prescription médicale, mais dont l'efficacité clinique reste à établir dans des études cliniques multicentriques de grande ampleur, aucun de ces produits n'ayant par exemple obtenu d'allégation santé validée par l'EFSA (European Food Safety Agency).

Les traitements nutraceutiques ou médicamenteux visent à augmenter l'efficacité des traitements de base (apports protéinés, exercices physiques), sans doute pas à s'y substituer (d'après Brotto et Abreu, 2012⁴³).

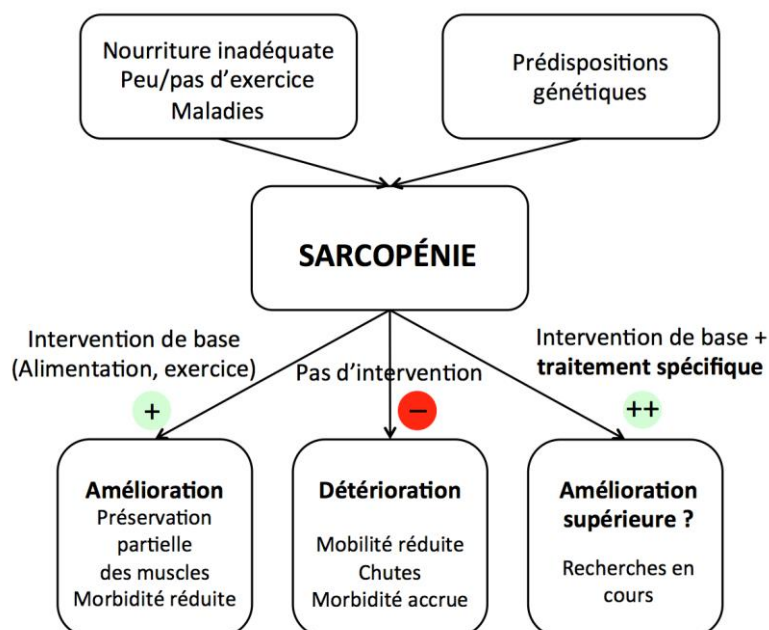
³⁹ Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. 1994. Exercise training and nutritional supplementatino for physical frailty in very elderly people. *J Medicine*, 330(25): 1769-1775.

⁴⁰ Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon-Jones D. 2007. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr*, 86: 451-456.

⁴¹ Aussel C, Woelffle E, Lemoigne P, Depailler L, Bouillanne O. 2013. Une nouvelle stratégie nutritionnelle pour lutter contre la dénutrition et la sacopénie : le régime protéique pulsé. *Cahiers Nutrition Diététique*, 48: 33-40.

⁴² Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. 2006. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291: E381-387.

⁴³ Brotto M, Abreu EL. 2012. Sarcopenia : Pharmacology of today and yomorrow. *J Pharmacol Exp Ther* 343(3): 540-546.



De nombreux produits appartenant à différentes classes de molécules ont été testés cette dernière décennie lors d'études cliniques sur des sujets sarcopéniques. Il s'agit :

- De molécules substrats de la synthèse protéique qui sont des acides aminés ou leurs *métabolites* (*leucine*, bêta-hydroxy-bêta-méthyl-butyrat (HMB), citrulline, ornithine), mais aussi des protéines à digestion rapide comme le lactosérum.
- D'hormones anabolisantes, comme la testostérone ou ses variantes les *SARM*, l'hormone de croissance (*GH*), *IGF-1*, vitamine D, la ghréline ou la progranuline.
- D'inhibiteurs de la *myostatine* (anticorps, récepteurs solubles).
- Des molécules ciblant le système rénine angiotensine comme les inhibiteurs d'ACE, les *antagonistes* de l'angiotensine II et l'angiotensine 1-7 (ou les *agonistes* de celle-ci).
- Des *bêta-bloquants* (inhibiteurs des récepteurs α -adrénergiques).
- Diverses substances naturelles comme des polyphénols (resvératrol, isoflavones), des triterpènes (acides ursolique et oléanolique), ou des phytostéroïdes (brassinostéroïdes, phytoecdysones).

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques (GSK, Sanofi, Novartis, Eli Lilly, ...) ont des projets de développement de candidats médicaments en phase 1 ou 2, basés sur l'utilisation d'anticorps thérapeutiques inhibant la *myostatine*. Plusieurs autres laboratoires (MSD, Pfizer, Servier, Astra Zeneca, Takeda, ...) ont testé l'intérêt de différentes stratégies pour traiter cette pathologie, en particulier l'utilisation de testostérone associé à des inhibiteurs d'aromatase ou des modulateurs sélectifs du récepteur des androgènes (Selective Androgen Receptor Modulators ou *SARM*), mais le développement de ces candidats médicaments a été stoppé en phase 2 en raison des effets secondaires et des risques de cancer associés. Ces technologies ont été en général développées en collaboration avec différentes sociétés biotech (Morphosys, GTx, Regeneron, ...). Enfin, plusieurs centres de recherche clinique sur le vieillissement ont testé l'intérêt des inhibiteurs d'ACE pour renforcer la qualité musculaire et la mobilité chez des patients âgés, traités pour hypertension artérielle. Les résultats obtenus sont intéressants, mais les inhibiteurs d'ACE ayant pour indication première l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaques, étant d'autre part génériques, aucun investissement privé important n'a été fait pour poursuivre le *développement clinique* et réglementaire de ces produits sur cette nouvelle indication.

Les laboratoires pharmaceutiques concentrent aujourd'hui leurs efforts sur le *développement clinique* des inhibiteurs de *myostatine* pour traiter les formes sévères de la sarcopénie, en conduisant par ailleurs des études connexes dans des *dystrophies musculaires* génétiques, comme la *myopathie de Duchenne*, ou des situations de *cachexie* (cancer, broncho-pneumopathie chronique obstructive). Tous les projets sont en phase clinique 1 ou 2, et la preuve de concept de cette stratégie reste à établir (Smith et Lin, 2013).

Etudes cliniques avec des inhibiteurs de myostatines (extrait de Smith et Lin, 2013)⁴⁴

Nom	Type	Sponsor	Pathologie	Patients	Phase	Etat
LY2495655	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Lilly	Atrophie musculaire	Arthroplastie de la hanche	Phase II	Recrutement
			Faiblesse musculaire	Personnes âgées faibles	Phase II	En cours
MYO-029	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Wyeth	Dystrophie musculaire adulte	Diverses dystrophies musculaires	Phase II	Arrêtée
ACE 031	ActRIIb-Fc	Acceleron/Shire	Perte musculaire	Femmes ménopausées en bonne santé	Phase Ia	Finie
			Atrophie musculaire	Femmes ménopausées en bonne santé	Phase Ib	Arrêtée
			Dystrophie musculaire de Duchenne	Dystrophie musculaire de Duchenne	Phase II	Arrêtée
PF-06252616	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Pfizer	-	Volontaires sains	Phase I	Recrutement
BYM338	ActRIIb anticorps	Novartis	Myosite à inclusions	Myosite à inclusions	Phase II	Finie
			<i>Muscle squelettique</i>	Adultes sarcopéniques	Phase II	Recrutement
			<i>Cachexie</i>	<i>Cachexie</i> liée cancer	Phase II	Recrutement

Les premiers résultats publiés concernent l'effet des inhibiteurs de *myostatine* dans une pathologie orpheline rare : la myosite à inclusions, une maladie auto-immune rare, où une augmentation de la masse, de la force musculaire et de la mobilité a pu être constatée.

Les laboratoires concentrent aujourd'hui leurs efforts sur le *développement clinique* des inhibiteurs de *myostatine* pour traiter les formes sévères de la sarcopénie en tentant de bloquer son interaction avec le récepteur d'activine IIB (ActRIIB).

Etudes cliniques avec des inhibiteurs de myostatines

Entreprise	Produit candidat	Cible	Etat de développement
Biophytis	<i>Sarconeos</i>	Activateur du récepteur MAS	Phase IIb prête
Regeneron	REGN1033	Anticorps anti-myostatine	Phase II ⁴⁵
Novartis	bimagrumab	Anticorps anti-ActRIIB	Phase II ⁴⁶
Eli Lilly and Company	LY2495655	Anticorps anti-myostatine	Phase II ⁴⁷
Merck Sharp & Dohme	MK-0773	Modulateur sélectif aux androgènes	Phase II ⁴⁸

⁴⁴ Smith RC, Lin BK. 2013. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7: 352-360.

⁴⁵ <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01963598>

⁴⁶ <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333331>

⁴⁷ <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01604408>

⁴⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00529659>

Bimagrumab (BYM338) – Novartis : Bimagrumab est un anticorps monoclonal humain qui cible ActRIIB. Cet anticorps est capable d'inhiber l'activité de la *myostatine* et les activines des myoblastes squelettiques de façon à restaurer la signalisation Akt (en inhibant ActRIIB) et ainsi d'encourager la croissance musculaire.

REGN1033 – Regeneron : REGN1033 est un anticorps monoclonal humain capable d'inhiber l'activité de la *myostatine* en ciblant GDF8.

LY2495655 – Eli Lilly : LY2495655 est un anticorps monoclonal humain utilisé dans le traitement de la sarcopénie. L'inhibition de la *myostatine* stimule la synthèse des protéines musculaires entraînant ainsi une hypertrophie musculaire.

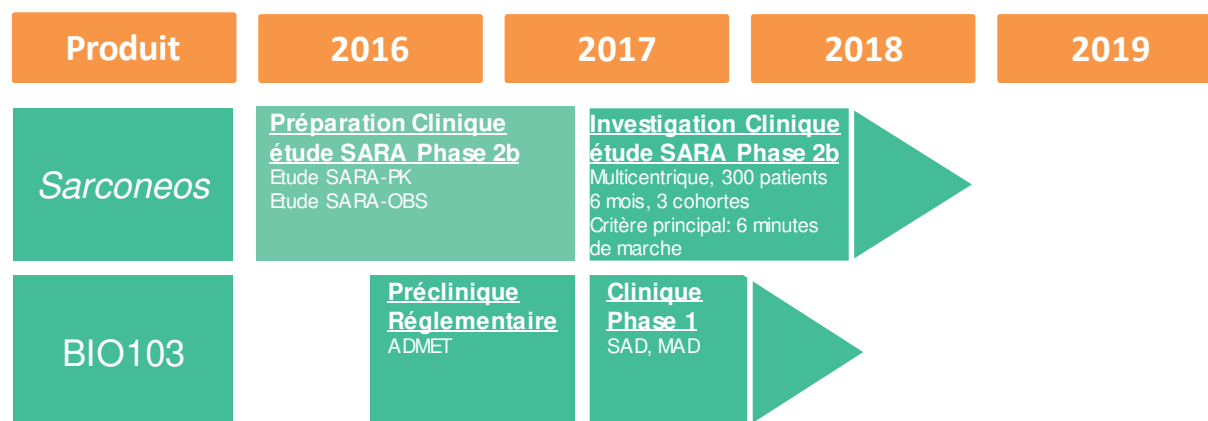
Produit candidat	bimagrumab		LY2495655	REGN1033
Injection	Intraveineuse		Sous-cutanée	Intraveineuse
Phase	Phase IIa		Phase II	Phase IIa
Structure	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 40 patients		Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 201 patients	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 253 patients
Patients	Sarcopéniques de plus de 65 ans à mobilité réduite		Sarcopéniques de plus de 75 ans (chute récente, force de préhension limitée et difficultés à se lever d'une position assise)	Sarcopéniques de plus de 70 ans
Critère	Variation du volume musculaire de la cuisse à 8 semaines	Variation de la vitesse de marche à 16 semaines	Variation de la masse corporelle maigre appendiculaire à 24 semaines	Variation de la masse corporelle maigre à 12 semaines
Résultat produit	+8,0%	+0,50m/s	+0,303kg	Résultats en cours d'analyse mais le critère primaire a été atteint Résultats définitifs courant 2016
Résultat placebo	+0,35%	+0,35m/s	+0,123kg	
Statistiquement significatif	Indéterminé	p=0,009	Oui	
Essai clinique en cours	Phase II, randomisée, en double-aveugle, 240 patients âgés de plus de 70 ans atteints de sarcopénie ; résultat attendu en 2017			

En conclusion, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement l'obésité sarcopénique n'est actuellement disponible sur le marché ou en *développement clinique*. Une prise en charge idéale devrait sans doute combiner des exercices physiques quotidiens pour favoriser le renforcement de la masse musculaire, des conseils nutritionnels adéquats pour éviter les carences en protéines, et une thérapie médicamenteuse pour stimuler plus efficacement l'*anabolisme* musculaire et limiter le risque cardio-métabolique associé.

	Présarcopénie	Obésité sarcopénique	Sarcopénie sévère
Traitement de référence	- 30mn d'exercice/jour - Vitamine D	- 30mn d'exercice/jour - Vitamine D	- 30mn d'exercice/jour - Vitamine D
Produits en développement		- Sarconeos (Phase 2b) - BIO103 (préclinique)	Anticorps antimyostatine (phase 2-3): - REGN1033 (Sanofi) - BYM338 (Novartis) - LY2495655 (Lilly)
Spécificités produit	- Réduit le risque de chute	- Améliore mobilité physique - Réduit le risque cardiométabolique - Administration orale	- Augmente la masse musculaire et la force - Administration par injection sous-cutanée

6.2.5. Prochaines étapes de développement

La prochaine étape de développement consiste à déterminer la dose thérapeutique efficace de *Sarconeos* dans une *étude clinique* de Phase 2b réalisée sur 300 patients obèses sarcopéniques. Biophytis prévoit par ailleurs d'évaluer l'innocuité de BIO103 chez l'animal, en constituant un dossier préclinique réglementaire, et chez l'homme en conduisant une étude de Phase 1.



• Développement clinique de Sarconeos

L'étude clinique a pour objectif d'évaluer l'effet du produit *Sarconeos* sur la fonction musculaire chez des personnes âgées (+ de 65 ans), et sarcopéniques selon les critères proposés par la Fondation du National Institute of Health⁴⁹. Deux posologies de *Sarconeos* seront comparées au placebo : Sarconeos 100 mg et Sarconeos 350 mg.

Le Principe Actif Pharmaceutique (ou Active Pharmaceutical Ingredient ie API), BIO101, est extrait de *Stemmacantha carthamoides*, une plante à double usage alimentaire et médicinal cultivée en Chine et purifiée à la qualité pharmaceutique (>97% de pureté de la molécule

⁴⁹ Studenski et al., 2014. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol A Biol Sci* 2014 May; 69(5): 547-558

active) en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par Pathéon, une société industrielle américaine de taille mondiale. Le scale-up industriel et la production des lots cliniques pilotes a démarré au troisième trimestre 2015 et la filière d'approvisionnement a été sécurisée.

300 patients sarcopéniques seront recrutés dans une dizaine de Centres d'Investigation Clinique en Europe (France et Belgique), avec pour centre principal le Gérotopôle de Toulouse, et aux Etats-Unis, avec pour centre principal l'Université Tuft à Boston. L'augmentation des effectifs par rapport au protocole initial, par ajout d'un groupe de 120 patients recrutés aux Etats-Unis, a été décidée dans l'objectif d'augmenter le potentiel de l'étude, selon les recommandations émises par l'AFMPS dans son avis scientifique. Ce nouveau protocole permet par ailleurs de tester l'efficacité de *Sarconeos* aux Etats-Unis, premier marché potentiel du candidat médicament, dans le cadre de la stratégie de Biophytis d'implantation sur le marché américain.

Le critère principal est le test de 6 minutes de marche, qui reflète parfaitement la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Plusieurs critères secondaires parmi lesquels la force musculaire appendiculaire, la performance physique (test SPPB selon Cruz-Jentoft et al. 2010), la composition corporelle et des paramètres plasmatiques seront évalués pendant l'étude. La phase d'investigation de cette étude durera 6 mois comme recommandé par le Groupe de travail européen sur la sarcopénie⁵⁰.

La phase préparatoire de cette étude internationale comprend en particulier la réalisation au second semestre 2016 d'une étude de pharmacocinétique et sécurité chez le volontaire sain âgé en Belgique (Etude SARA-PK), tel que recommandé par l'AFMPS dans son avis scientifique. *Sarconeos* sera en particulier administré à une trentaine de volontaires sains âgés, pendant 14 jours, à 3 doses quotidiennes (100 mg, 350 mg et 700 mg). Biophytis va initier par ailleurs une étude pilote de caractérisation de la population cible et de pré-sélection des patients atteints de sarcopénie (Etude SARA-OBS) en préparation d'étude SARA de phase 2b dans les principaux centres recruteurs en Europe et aux Etats-Unis.

Ces deux études devraient permettre de compléter le dossier clinico-réglementaire de *Sarconeos* et de déposer les demandes d'autorisation pour lancer l'étude SARA de Phase 2b en Belgique, en France (IMPD Ph2) et aux Etats-Unis (IND Ph2) au premier semestre 2017, et non pas au second semestre 2015 comme dans le plan initialement proposé lors de l'IPO. Le temps de préparation de cette étude est en effet allongé de 12 à 18 mois en raison de la durée de l'étude de pharmacocinétique et sécurité chez le volontaire sain âgé en Belgique (étude SARA-PK) et du temps de préparation de l'étude aux Etats-Unis, permettant le recrutement additionnel de 120 patients. Ce nouveau protocole clinico-réglementaire est en ligne avec la stratégie d'internationalisation de la Société et devrait permettre de répondre aux exigences des agences réglementaires en Europe et aux Etats-Unis, de diminuer le risque d'échec de l'étude clinique et de mieux valoriser le potentiel de *Sarconeos*.

⁵⁰ Cruz-Jentoft AJ, Baryens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. 2010. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4): 412-423.

Le planning prévisionnel ajusté de cette étude, comprend cinq phases :

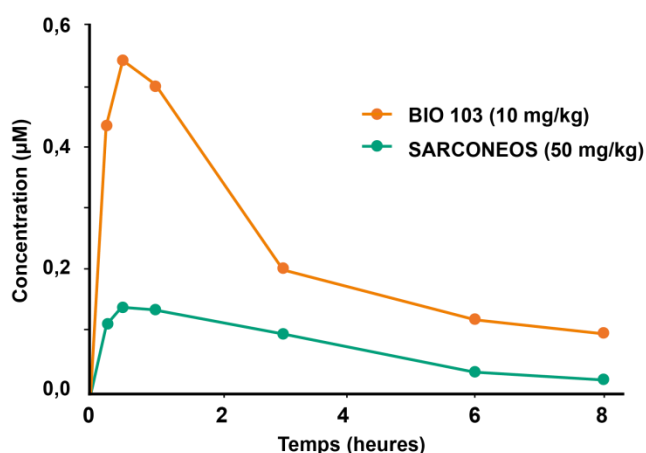
- S1 2016 : Protocole clinique et préparation de lots cliniques
- S2 2016 : Etude SARA-PK, Etude SARA-OPS
- S1 2017 : Dépôts des dossiers réglementaires (AFMPS, ANSM, EMA, FDA)
- S2 2017 : Investigation
- S1 2018 :
- S2 2018 : Présentation des résultats

6.2.6. Développement de BIO103 sur d'autres dystrophies musculaires

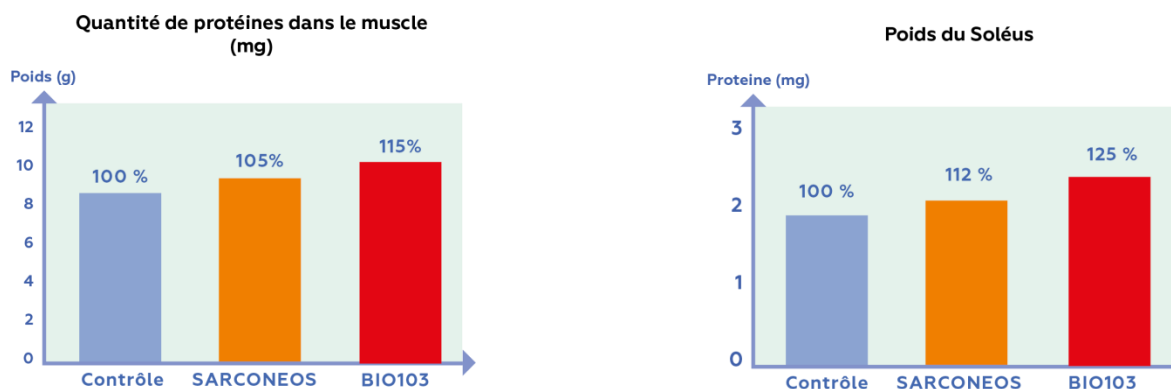
Le développement de BIO103 a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par *hémisynthèse* de *Sarconeos* dans plus de 5 séries chimiques, qui ont été évaluées dans plusieurs tests in vitro (en particulier dans les cellules musculaires C2C12), et in vivo (en particulier dans le modèle de souris obèse).

BIO103 a été sélectionné à l'issue de ce processus et a démontré un profil pharmacologique amélioré par rapport à *Sarconeos*, avec une biodisponibilité 20 fois supérieure à celle de *Sarconeos* et une activité améliorée in vivo dans le modèle animal.

BIO103 sera probablement développé pour traiter des dystrophies musculaires autres que l'obésité sarcopénique.



Augmentation de la biodisponibilité de BIO103 vs Sarconeos (administration orale)



Augmentation de la teneur en protéine et du poids du muscle Soleus

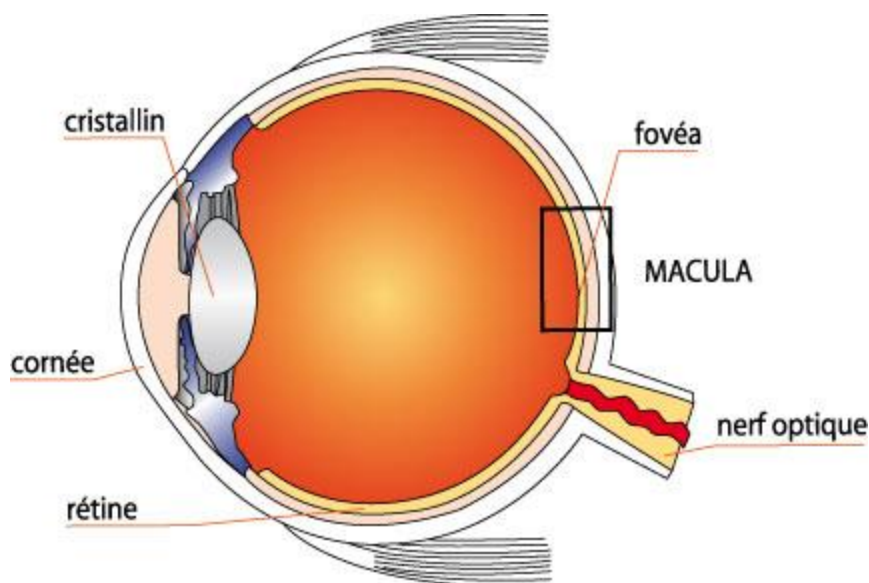
6.3. PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)

6.3.1. Maladie et épidémiologie

La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale. La maladie est rare avant l'âge de 65 ans, mais sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. Le traitement de la DMLA pour la forme sèche représente un marché potentiel mondial de 30 milliards €.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie irréversible qui se déclare à partir de 50 ans, est caractérisée par une perte de vision centrale et aboutit progressivement à la cécité. C'est une cause de cécité irréversible chez les populations de personnes âgées, en particulier en Europe et en Amérique du Nord. La pathologie touche actuellement 30 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence augmente rapidement et représente un marché potentiel mondial de 30 milliards € en 2023 pour la forme sèche⁵¹. Aucun traitement de la forme sèche de la DMLA n'est disponible, qui est la forme la plus fréquente puisqu'elle atteint plus de 80% des patients. Un laboratoire commercialisant sous licence le médicament développé par Biophytis serait en mesure de capter une part significative de ce marché, et verserait des royalties de l'ordre de 5% à 15% de son chiffre d'affaires à Biophytis. Seule la DMLA exsudative est traitée avec des médicaments anti-VEGF, nécessitant une intervention onéreuse (12.000 €/an) et lourde : injections intra-vitréenne mensuelles.

⁵¹ Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Diabetic Retinopathy (DR): World Drug Market 2013–2023. (2012).



La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale. La fonction maculaire est à l'origine de la vision centrale et de l'acuité visuelle dont la haute résolution est liée à sa forte concentration en *photorécepteurs* à cônes. Le stade précoce de la DMLA est marqué par des dépôts appelés *drüsen* qui n'affectent la vision que de façon marginale. Peu à peu, le sujet constate une déformation de la partie centrale de sa vision, qui est alors diagnostiquée par l'ophtalmologiste, c'est la forme intermédiaire. Les phases ultérieures comprennent deux formes de DMLA, l'*atrophie géographique* (forme sèche) ou exsudative (forme humide ou néovasculaire), la première étant beaucoup plus fréquente que la seconde (Smith et al. 2001)⁵². Les dernières étapes de ces deux formes conduisent à la destruction de la rétine neurosensorielle maculaire, l'évolution de la DMLA sèche étant généralement très lente, alors que la DMLA exsudative peut conduire à la cécité complète en quelques semaines.



Représentation schématique illustrant les stades d'évolution de la vision

On estime que près de 500.000 nouveaux cas de DMLA exsudative apparaissent chaque année dans le monde, et ce chiffre devrait croître de façon spectaculaire avec le vieillissement de la population (Scott et al., 1999)⁵³. Sans traitement, en 2050, plus de 60 millions de personnes dans le monde entier, dont 2 millions en France seraient touchés, ce qui fait de la DMLA une préoccupation majeure de santé pour les populations âgées. La maladie est rare avant l'âge de 65 ans, mais sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. La prévalence des stades précoces est de 1,6% chez les individus âgés de plus de 75 ans (Klein

⁵² Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. 2001. Risk factors for age-related macular degeneration : Pool findings from three continents. *Ophthalmology*, 108(4): 697-704.

⁵³ Scott IU, Smoddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. 1999. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *Am J Ophthalmol*, 128(1): 54-62.

et al. 1997)⁵⁴, passe à près de 5% chez ceux âgés de 75-84 ans, et la fréquence atteint 13% chez les personnes de 85 ans et plus dans les études de populations. La cécité légale se développe souvent avec le temps, parce que la maladie tend à devenir bilatérale chez 30-40% des patients dans les 5 ans.

Une déficience visuelle grave a un impact considérable sur la qualité de vie (Williams et al., 1998)⁵⁵. Chez les individus présentant une réduction significative de leur acuité visuelle, celle-ci limite leur capacité à mener les activités de la vie quotidienne et leur mobilité. Les patients atteints de DMLA affirment que leur qualité de vie générale est de 20-25% inférieure à celle des adultes sains âgés. La détresse psychosociale est également associée à la DMLA, avec des proportions plus élevées de patients souffrant de détresse émotionnelle et de dépression que les autres adultes âgés (Sahel et al, 2007; Bonastre et al, 2002). Le coût pour la société commence seulement maintenant à être apprécié. Considérant l'importance des coûts médicaux, personnels, sociaux et économiques de la DMLA, il est urgent de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives pour la DMLA.

6.3.2. Hypothèse scientifique

Le stress oxydatif et l'inflammation qui en résulte sont des éléments importants qui contribuent à la pathogénie de la DMLA. Le cycle de recyclage du pigment visuel génère un sous-produit appelé A2E qui, en s'accumulant dans l'épithélium pigmentaire rétinien, perturbe son fonctionnement puis provoque finalement sa mort et, partant, la mort des photorécepteurs qui lui sont associés. Les recherches de Biophytis ont été orientées sur des composés actifs contre les effets délétères de l'A2E.

La DMLA est une maladie multi-factorielle, liée au vieillissement, avec plusieurs facteurs de risque associés, comme le contexte génétique, le sexe, l'alimentation, l'hypertension, le tabagisme ou l'exposition au soleil. Des études ont montré que les stades tardifs de la DMLA sont plus fréquents chez les personnes à peau claire que dans les autres groupes et que les femmes sont plus touchées que les hommes (Hyman et Neborsky 2002)⁵⁶. Néanmoins, les facteurs de risque les plus forts et les plus constants sont le tabagisme et l'âge. Les fumeurs développent la DMLA trois à quatre fois plus souvent et 10 ans plus tôt que les non-fumeurs. Toutefois, la réduction actuelle de la prévalence du tabagisme dans les pays développés ne sera pas assez grande pour modifier radicalement l'incidence de la DMLA (Marques-Vidal et al. 2003)⁵⁷.

D'autres facteurs interviennent clairement, en particulier des facteurs génétiques, qui expliqueraient près de 50% de la variabilité *phénotypique* dans plusieurs études d'association

⁵⁴ Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM, 1997. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104(1): 7-21.

⁵⁵ Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. 1998. The psychological impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116: 514-520.

⁵⁶ Hyman L, Neborsky R. 2002. Risk factors for age-related macular degeneration : an update. *Curr Opin Ophthalmol*, 13(3): 171-175.

⁵⁷ Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. 2003. Changes and determinants in cigarette smoking prevalence in southwester France, 1985-1997. *Eur J Public Health*, 13: 168-170.

(Priya, 2012)⁵⁸. Un des premiers gènes identifiés comme facteur de risque de la DMLA est le gène *ABCA4*, gène impliqué dans le cycle du *pigment visuel* qui, lorsqu'il porte une mutation fonctionnelle, est responsable de la *maladie de Stargardt*. Cette association n'est établie que pour une fraction mineure de patients porteurs de DMLA (Fritsche et al., 2012)⁵⁹ et est le seul exemple d'une association entre un gène responsable d'une maladie mono-génique rétinienne et la DMLA. La *maladie de Stargardt* peut donc être considérée comme un modèle génétique simple de la DMLA, même si cette pathologie diffère par de nombreux aspects physiopathologiques. Par différentes approches, gène candidat, *linkage* et étude d'association portant sur des cohortes de plus en plus importantes, une vingtaine de gènes ont été identifiés et validés, permettant d'expliquer plus de 50% de la variance génétique, ce qui est unique pour une pathologie multifactorielle (Priya et al., 2012 ; The AMD Gene Consortium, 2013)⁶⁰. Si l'identification de ces facteurs génétiques permet de mieux structurer les populations de patients dans les études épidémiologiques ou cliniques, l'utilisation de ces données, combinée avec les facteurs environnementaux pour identifier les patients à risque, reste un important défi (Sobrin, 2014)⁶¹.

Le vieillissement est l'accumulation progressive avec le temps de changements qui sont associés à (ou responsables de) une susceptibilité croissante à la maladie et la mort qui accompagnent l'avancée en âge (Harman, 1981)⁶². Dans la rétine, un certain nombre de maladies dégénératives, y compris le glaucome, la *rétinopathie* diabétique et la DMLA, peuvent survenir à la suite du vieillissement. Bien que les mécanismes spécifiques impliqués dans l'initiation de différents types de maladies liées au vieillissement rétinien diffèrent, on pense que le *stress oxydatif* et l'*inflammation* qui en résulte sont des éléments importants qui contribuent à la pathogénie.

Les théories de l'étiologie de la DMLA incluent des modifications hydrodynamiques dans la *membrane de Bruch* causées par une accumulation progressive de matériel extracellulaire contenant des lipides, et la sénescence de l'*épithélium pigmentaire rétinien (EPR)*. On pense que ce matériel extracellulaire provient de l'*EPR* (Feeney-Burns et Eldred, 1983)⁶³. Les cellules de l'*EPR* ont plusieurs fonctions différentes dans les yeux : elles établissent la *barrière hémato-rétinienne* par leurs jonctions serrées, et sont ainsi responsables du statut immuno-privilégié de la partie intérieure de l'ampoule de l'oeil ; elles maintiennent en vie les *photorécepteurs* en leur apportant des nutriments et participent au cycle visuel (Marmorstein, 2001 ; Thompson et Gal, 2003)⁶⁴ ; elles optimisent les concentrations ioniques dans les tissus environnants et éliminent les liquides de l'espace sous-rétinien (Marmor, 1990)⁶⁵. La compréhension actuelle

⁵⁸ Priya RR, Chew EY, Swaroop A. 2012. Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges and opportunities for disease management. *Ophthalmology*, 119(12): 2526-2536.

⁵⁹ Fritsche LG, Fleckenstein M, Fiebig BS, et al. 2012. A subgroup of age-related macular degeneration is associated with mono-allelic sequence variants in the *ABCA4* gene. *IOVS*, 53: 2112-2118.

⁶⁰ Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. 2013. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 45(4): 433-439

⁶¹ Sobrin L, Seddon JM. 2014. Nature and nurture - genes and environment - predict onset and progression of macular degeneration. *Progr Retinal Eye Res*, 40: 1-15.

⁶² Harman D. 1981. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 78(11): 7124-7128.

⁶³ Feeney-Burns L, Eldred GE. 1983. The fate of the phagosome: conversion to 'age pigment' and impact in human retinal pigment epithelium. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 103: 416-421.

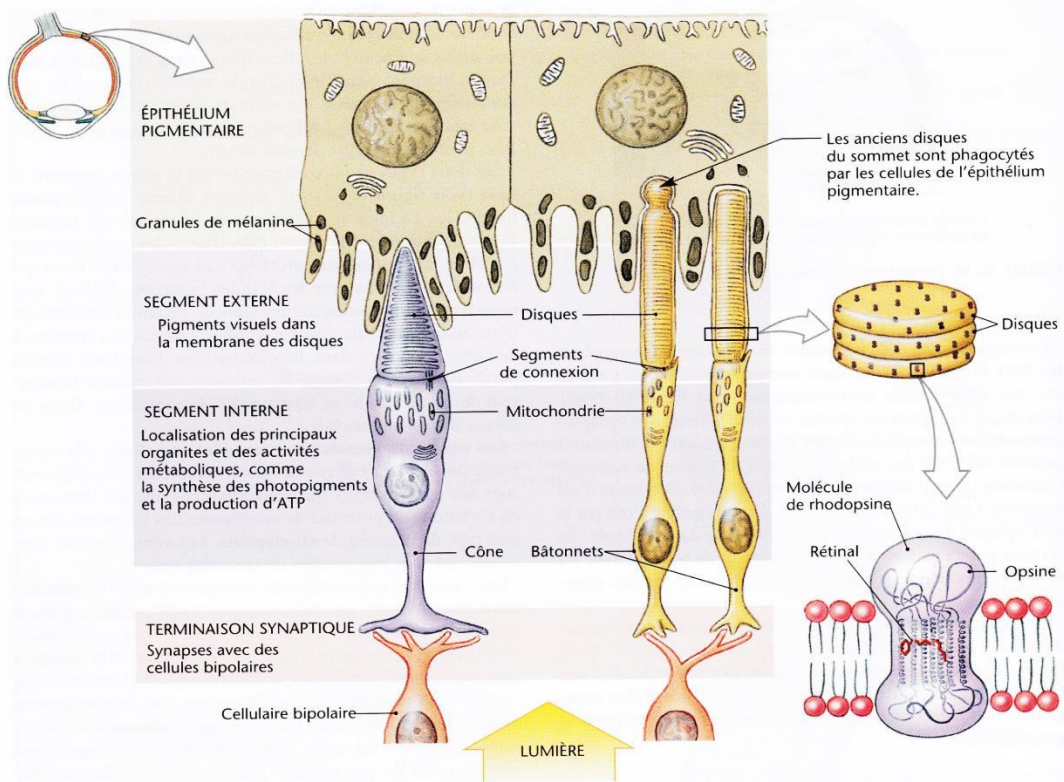
⁶⁴ Marmorstein AD. 2001. The polarity of the retinal pigment epithelium. *Traffic*, 2(12): 867-872. Thompson DA, Gal A. 2003. Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. *Progr Retinal Eye Res*, 22: 683-703.

⁶⁵ Marmor MF. 1990. Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye (Lond)*, 4(Pt 2): 340-344.

est qu'une déficience de la fonction des cellules de l'*EPR* est à l'origine du développement de la DMLA.

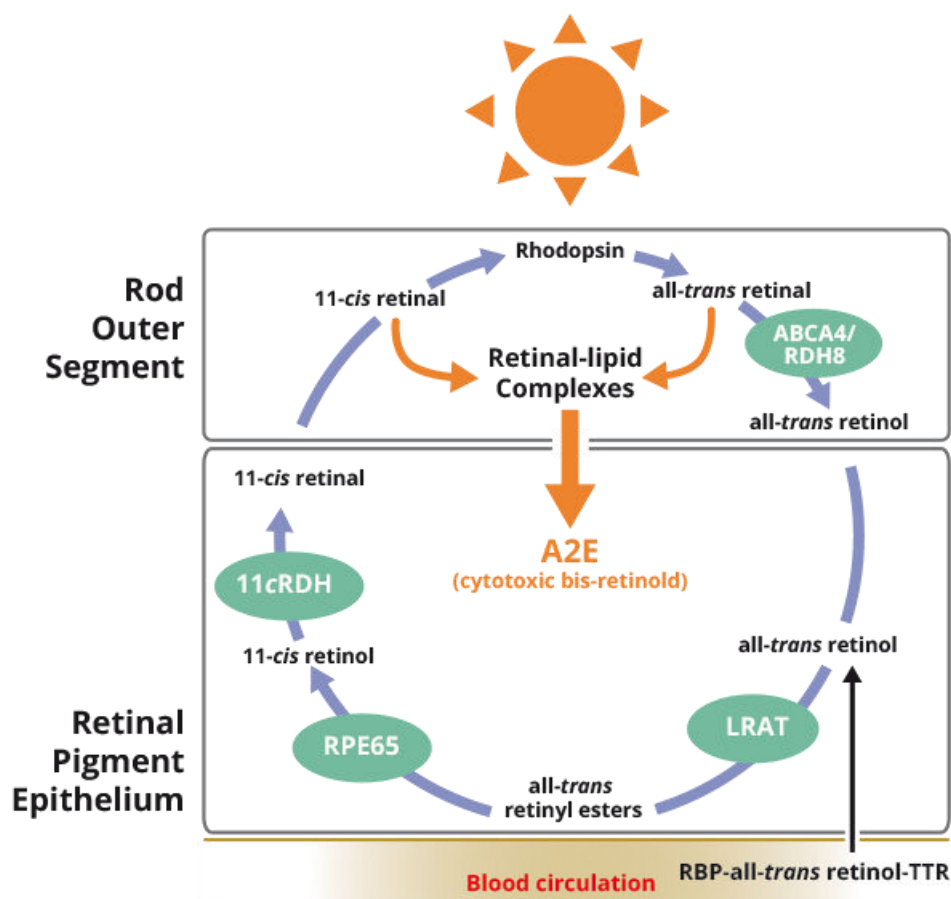
- **Accumulation de lipofuscines et formation de drüsen**

Dans la rétine, les cellules *photoréceptrices* (cônes et bâtonnets) sont associées à un *épithélium pigmentaire rétinien (EPR)* qui assure des fonctions trophiques et métaboliques.



Les relations entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien (In « Physiologie humaine : une approche intégrée », Dee Unglaub Silverthorn Ed., Pearson Education, 4^{ème} édition, 2007)

Les cellules de l'*EPR* possèdent des activités de *phagocytose* importantes, qui assurent le renouvellement des extrémités distales des cellules photoréceptrices et contribuent ainsi au renouvellement des structures photoréceptrices (cônes et bâtonnets). La photoperception est assurée par la *rhodopsine*, qui est un complexe entre le *cis*-rétinal et une protéine, l'*opsine*.



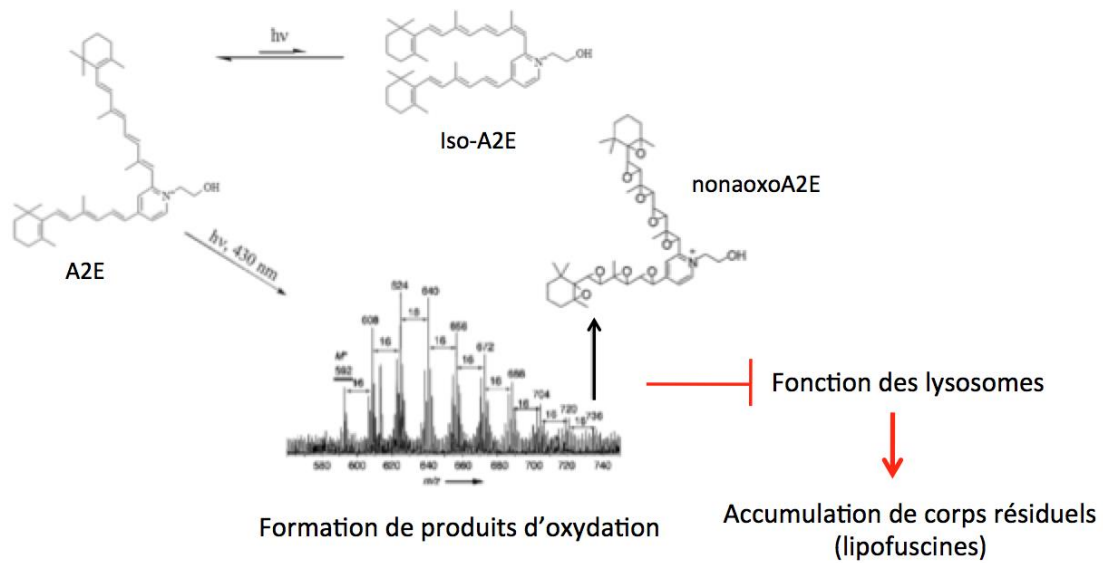
Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD⁶⁶

Sous l'effet de la lumière, le rétinale est *isomérisé* et se détache de l'opsine, et le retour à sa forme originelle, indispensable à son activité, met en jeu une séquence de réactions complexe qui est assurée conjointement par les *photorécepteurs* et l'*EPR*.

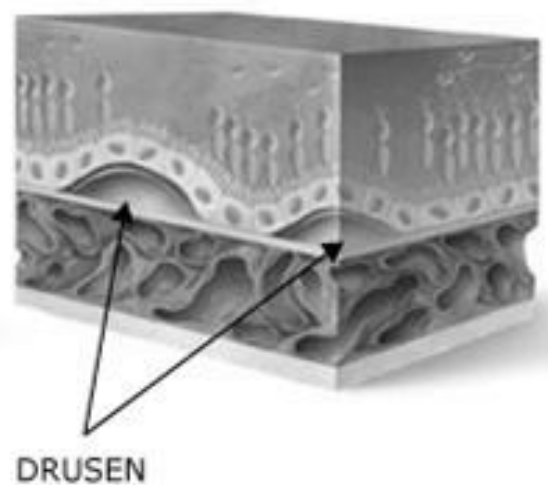
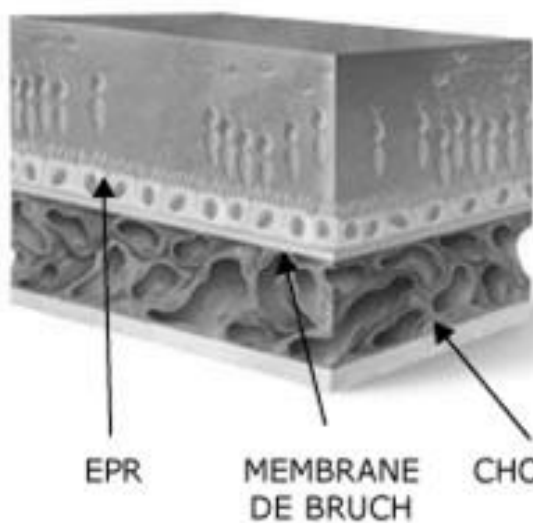
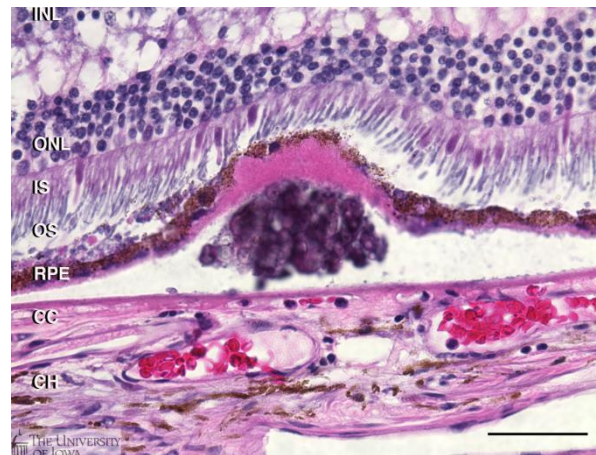
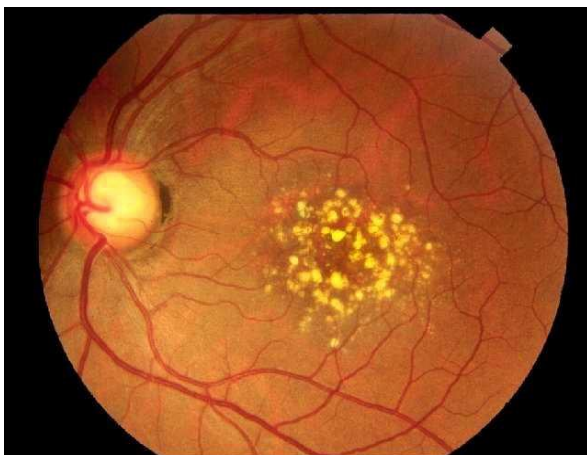
Ce mécanisme de protection possède toutefois un revers, lorsque, à la suite d'un mauvais fonctionnement du cycle du *pigment visuel* (lié à l'âge ou à des défauts génétiques), l'A2E s'accumule en grande quantité dans les cellules de l'*EPR*. En effet, cette molécule possède des propriétés de *détergent cationique*, liées à sa structure *amphipathique*, qui modifient les propriétés membranaires. De plus, en présence de lumière (bleue) et d'oxygène, elle va s'*oxyder* au niveau de tout ou partie de ses doubles liaisons, et les molécules ainsi formées vont réagir avec divers constituants cellulaires, perturbant ainsi l'activité de l'*EPR* et en particulier son activité de digestion des fragments de *photorécepteurs* (Sparrow et al, 2000)⁶⁷. De ce fait, les cellules de l'*EPR* accumulent des déchets.

⁶⁶ MATA et al, 2013 Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD, Retinal Physician

⁶⁷ Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. 2000. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue-light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *IOVS*, 41: 1981-1989.



Ces déchets peuvent s'accumuler également entre les cellules de l'EPR et leur membrane basale (*membrane de Bruch*). Ces dépôts fluorescents appelés *Drüsen* provoquent des déformations de la rétine et donc des images perçues.



Les *drüsen* contiennent à la fois des *cellules dendritiques* de la *choroïde* et des cellules immunitaires présentatrices des antigènes. De plus, des composants activés du complément et des protéines régulatrices du complément peuvent être trouvées dans les *drüsen*, ce qui suggère l'existence d'une *inflammation* chronique au niveau de la *membrane de Bruch* (Gehrs et al, 2006)⁶⁸. Avec l'âge, l'*EPR* stocke davantage de *lipofuscines*. Celles-ci sont composées de lipides et de protéines, résidus d'une digestion incomplète dans les *lysosomes*, qui ont réagi avec divers facteurs du complément. Ces dépôts contenant diverses formes d'A2E sont le siège de réactions inflammatoires qui contribuent à perturber davantage les cellules de l'*EPR*. La mort de celles-ci est suivie de celle des *photorécepteurs* auxquels elles étaient associées, et la vision centrale est progressivement compromise.

- **Stress oxydatif et mort cellulaire**

Le *stress oxydatif* est considéré par beaucoup comme le déterminant initial principal pour les différents changements liés au vieillissement de la rétine. Le *stress oxydatif* représente un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et la capacité des cellules pour détoxifier les intermédiaires réactifs ou pour réparer les dommages causés. Des perturbations de l'état normal d'*oxydo-réduction* de tissus peuvent provoquer des effets toxiques par la production de peroxydes et de *radicaux libres* qui endommagent tous les composants de la cellule, y compris les protéines, les lipides et l'ADN. Certaines ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) peuvent aussi agir comme messagers par un phénomène appelé signalisation redox. L'augmentation du *stress oxydatif* et l'accumulation des molécules endommagées par oxydation conduisent à un dysfonctionnement du métabolisme et de diverses voies de signalisation, qui vont à leur tour provoquer la mort des cellules rétiniennes ou leur dysfonctionnement. Une source de ROS chez l'homme dans des conditions normales est liée à l'activité respiratoire mitochondriale. D'autres enzymes capables de produire des ions superoxyde sont la xanthine oxydase, la NADPH oxydase et les cytochromes P450. Le peroxyde d'hydrogène est produit par une grande variété d'enzymes, dont plusieurs oxydases. L'utilisation d'*antioxydants*, comme la supplémentation en Vitamine C et E a donc naturellement été proposé pour traiter la DMLA, où les cellules de la rétine sont soumises à un stress photo-oxydatif intense.

Les études AREDS, conduites depuis plus de 10 ans aux Etats-Unis par un consortium financé par le NIH (National Institutes of Health), ont permis cependant d'établir l'intérêt d'une supplémentation à base de Zinc et de Vitamine C et E, et de préciser l'importance de certaines carences nutritionnelles, en particulier en lutéine et zéaxanthine, les *pigments visuels* tapissant le rétine (AREDS, 2001)⁶⁹. Les compléments alimentaires formulés en suivant les recommandations AREDS sont prescrits et commercialisés depuis dans le monde entier, étant le seul traitement disponible, dans l'espoir de ralentir l'évolution de la DMLA sèche vers des formes plus sévères. Cependant, l'efficacité de ce traitement est faible, et la réponse semble être variable en fonction des patients : la réponse à la supplémentation au Zinc a ainsi été associée au facteur génétique ARMS2, tandis que la réponse à la supplémentation aux Vitamine C et E a ainsi été associée au facteur génétique CFH (Awh, 2013)⁷⁰. Des traitements plus efficaces sont en développement, visant à limiter le *stress oxydatif* ou l'*inflammation*.

⁶⁸ Gehrs KM et al. 2006. Age-related macular degeneration: emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med.*, 38:450-471

⁶⁹ AREDS report N°8, 2001. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol.*, 119:1417-1436

⁷⁰ Awh CC et al. 2013. CFH and ARMS2 Genetic Polymorphisms Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120:2317-2323

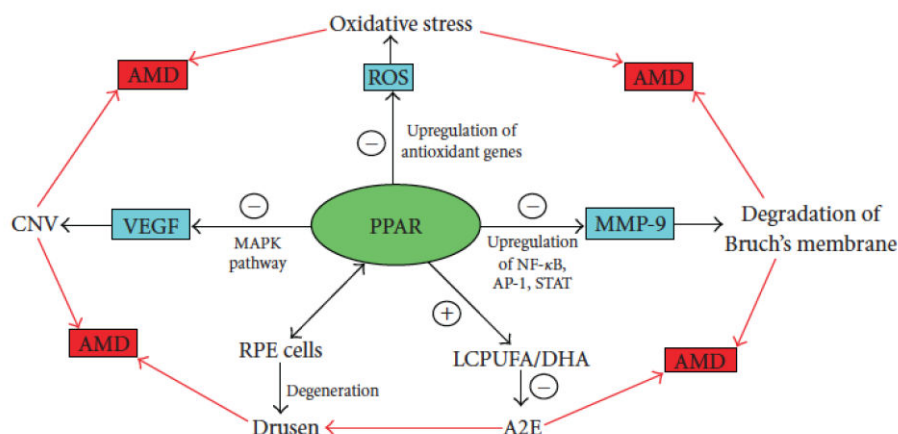
6.3.3. Preuve de concept

Macuneos a été sélectionné dans un test cellulaire sous stress lumineux aigüe des cellules de l'EPR en présence d'A2E. Macuneos a ensuite été administré dans deux modèles animaux, dont la dégénérescence de la rétine est induite par la lumière bleue, démontrant une préservation significative de celle-ci. En particulier, Macuneos a été efficace après administration intra-vitréenne, intrapéritonéale et après administration chronique orale à une posologie compatible avec une utilisation chez l'homme.

Biophytis est parti de l'hypothèse que l'accumulation d'A2E dans la rétine est à l'origine de la DMLA. Sachant que *Macuneos* est agoniste de PPAR α , Biophytis a démontré qu'il protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (*stress oxydatif*), réduit l'accumulation de cette molécule phototoxique dans des modèles animaux et finalement ralentit le processus de dégénérescence de la rétine.

De nouvelles études menées par Biophytis montrent également que *Macuneos* pourrait être également un agoniste de PPAR γ .

Mécanisme d'action : implication de PPAR α *Macuneos* est capable de se lier à PPAR α avec une bonne affinité. Des données récentes attribuent un rôle important à cette classe de récepteurs nucléaires, les PPAR (Peroxisome-Proliferator Activated Receptors) dans la protection contre la DMLA (Herzlich et al., 2008)⁷¹.



Macuneos est un agoniste de PPAR α , impliqué dans la protection des cellules de la rétine

Macuneos confère une protection des cellules d'EPR chargées en A2E en présence de lumière bleue. La protection conférée par *Macuneos* peut être envisagée à plusieurs niveaux qui sont compatibles entre eux :

- *Macuneos* joue un rôle de filtre en absorbant la lumière bleue

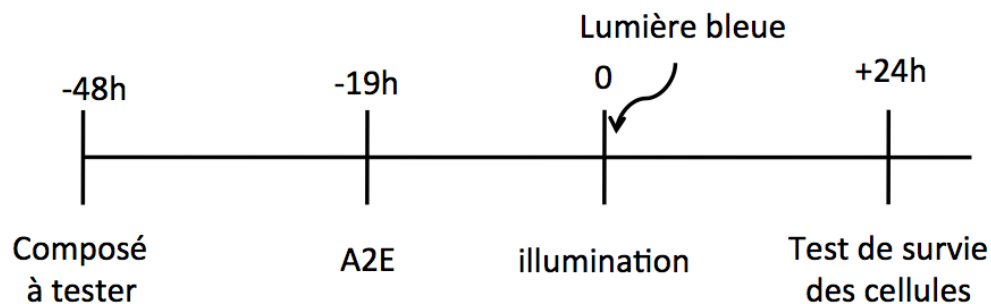
⁷¹ Herzlich AA, Tuo J, Chan CC. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration. *PPAR Research*, article ID 389507.

- *Macuneos* réduit la captation de l'A2E (exogène) par les cellules de l'EPR (ou stimule son rejet)
- *Macuneos* possède une activité *antioxydante* par neutralisation des ROS (Tokarz et al., 2013⁷²) ou stimule les enzymes de la défense *antioxydante*
- *Macuneos* possède une activité anti-inflammatoire et anti-VEGF
- *Macuneos* protège contre l'*apoptose*

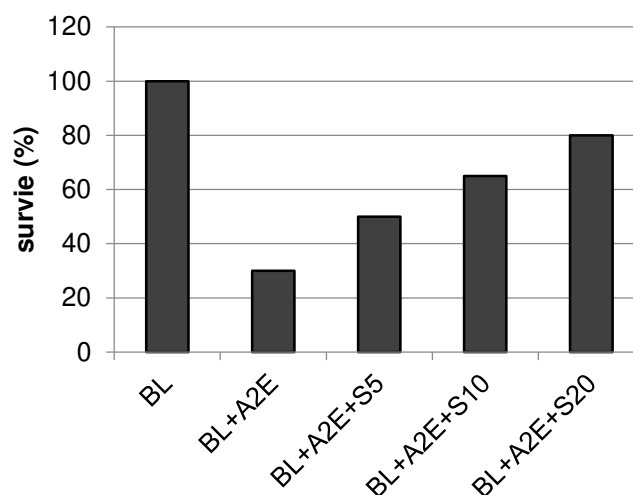
Ces différents mécanismes sont en train d'être étudiés par différentes approches moléculaires et pharmacologiques.

• **Expérimentations réalisées avec les cellules de la rétine**

Un modèle cellulaire constitué par des cultures primaires d'*épithélium pigmentaire rétinien* de porc chargées en A2E puis soumises à une illumination par de la lumière bleue (BL) a été mis au point par l'Institut de la Vision et utilisé pour sélectionner les principes naturels les plus actifs et caractériser *Macuneos*. Ces cellules sont mises successivement en présence des composés à tester puis de l'A2E, et on mesure leur survie 24 heures après l'illumination (schéma). Des cellules cultivées sans A2E servent de contrôle négatif.



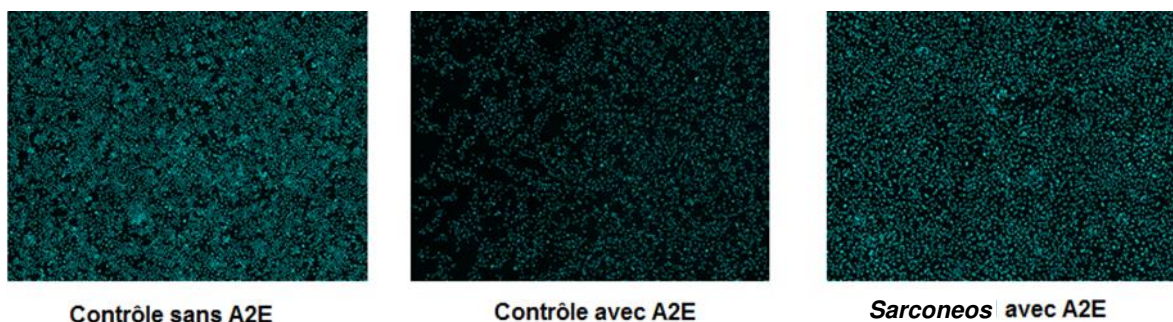
Les composés sont testés à la concentration de 20 μM et, selon les résultats obtenus, à plusieurs dilutions successives.



⁷² Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. 2013. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology* 14: 461-482.

Survie des cellules de l'EPR conférée par Macuneos à différentes concentrations

La mesure de la survie obtenue avec diverses doses de substance à tester permet de comparer les composés entre eux et de sélectionner les composés les plus actifs. Cette approche a permis de sélectionner les composés *BIO101*, un principe actif naturel, et *BIO203*, une molécule de synthèse apparentée à un principe actif naturel.



Culture de cellules primaire d'EPR en présence de Macuneos vs Contrôle

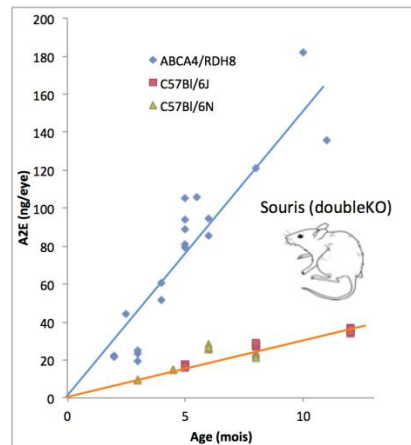
• **Expérimentations réalisées dans des modèles animaux de DMLA**

L'efficacité de *Macuneos* à ralentir le processus de dégénérescence de la rétine sous l'effet de la lumière bleue a été évaluée dans deux modèles animaux de la DMLA, souris et rat.

Référence	Modèle animal	Résultats
Fontaine et al., 2015, propriétaire	Souris double KO (Abca4-/-/Rdh8-/-) Administration orale, 3 mois	Maintien d'un électrorétinogramme partiellement normal (ondes A et B) Réduction de l'accumulation d'A2E dans les yeux
Fontaine et al., 2015, propriétaire	Souris double KO (Abca4-/-/Rdh8-/-) Administration intra-vitréenne unique Illumination (lumière bleue)	Maintien d'un électrorétinogramme partiellement normal (ondes A et B) Préservation partielle de l'intégrité de la rétine (nombre de couches de noyaux de <i>photorécepteurs</i>)
Feraille et al., 2015, propriétaire	Rat Wistar Injections intra-péritonéales (4) et illumination (lumière bleue)	Maintien d'une activité électrique de la rétine Préservation des <i>photorécepteurs</i>

(1)- Le premier modèle animal utilise des souris pour lesquelles deux gènes codant pour des protéines impliquées dans le cycle du *pigment visuel* sont absents : le transporteur ABCA4 et

la rétinol-déshydrogénase RDH8 (voir plus haut). Ce modèle a été développé par Maeda et al. (2008)⁷³ et a été utilisé sous licence.

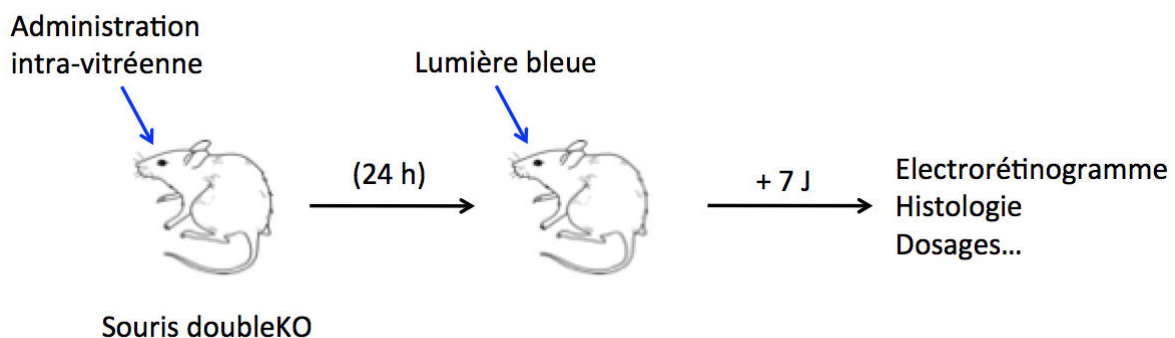


Accumulation d'A2E dans modèle animal de DMLA (Souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-})

Ces souris accumulent de façon précoce des quantités importantes d'A2E, ce qui les rend très sensibles à la lumière bleue, et elles représentent de ce fait un modèle d'étude de la DMLA.

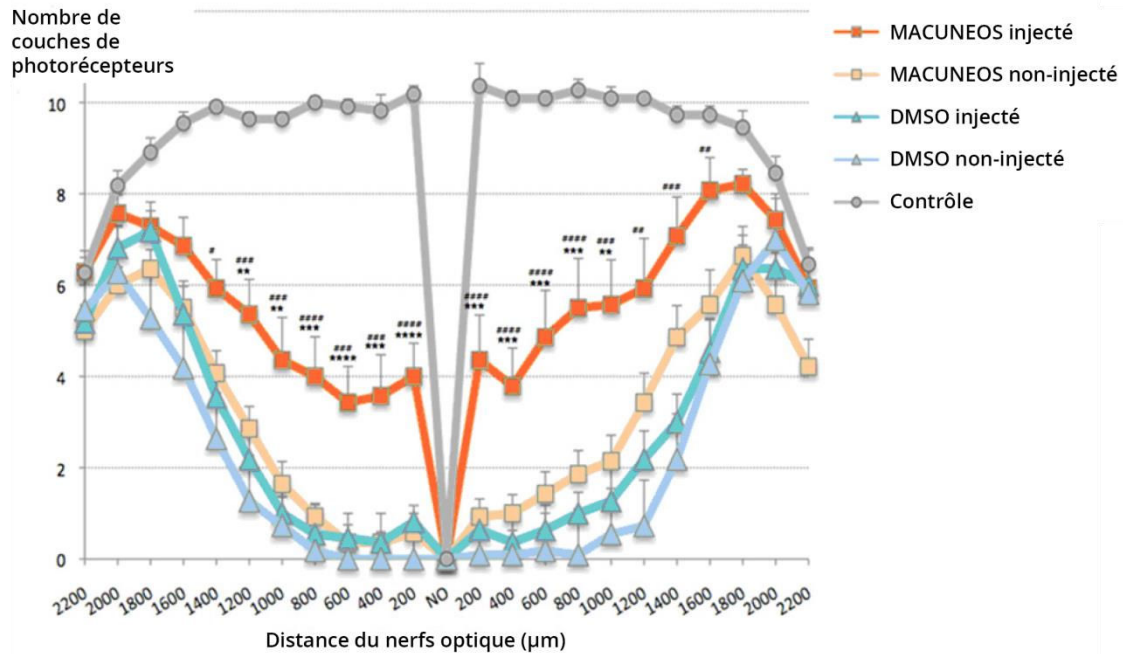
Ces souris ont été utilisées de deux manières complémentaires :

- ✓ par injections intra-vitréennes des composés sélectionnés à partir des tests in vitro :



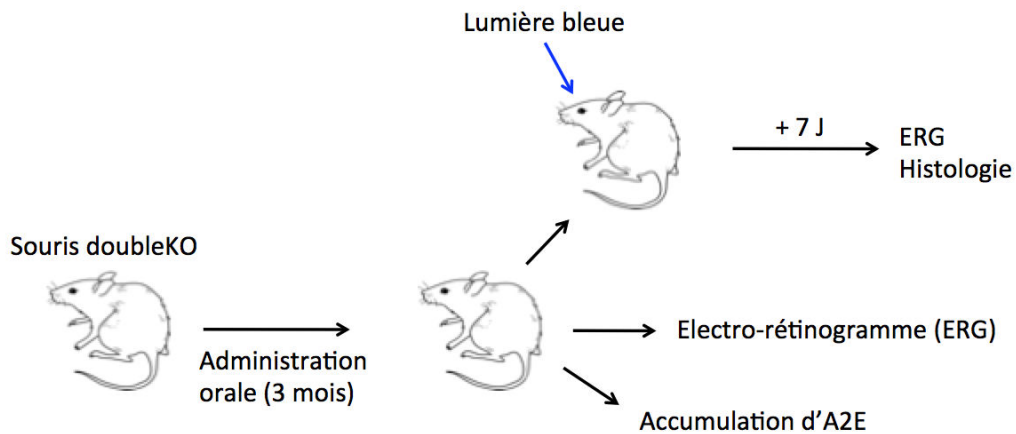
Les souris sont ensuite soumises à une lumière bleue intense et on mesure l'importance des dommages subis par la rétine 7 jours plus tard. On mesure l'activité électrique de la rétine par électro-rétinographie et on apprécie la quantité de photorécepteurs résiduels par histologie. Dans ce test, *Macuneos* a montré une activité protectrice significative.

⁷³ Maeda A, Maeda T, Golczak M, Palczewski K. 2008. Retinopathy in mice induced by disrupted all-*trans*-retinal clearance. *J Biol Chem*, 283: 26684-26693.

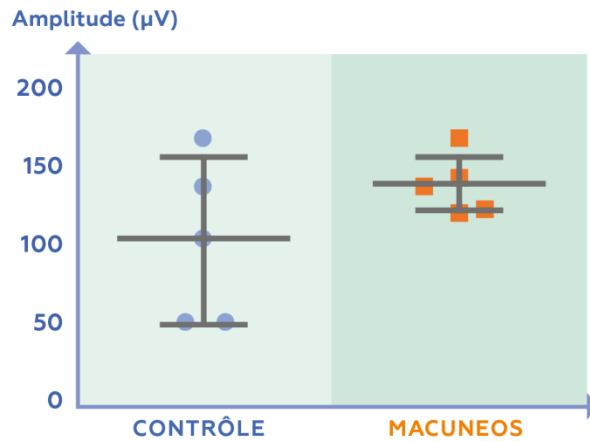


Nombre de couches de photorécepteurs après illumination dans des souris *ABCA4*^{-/-} *RDH8*^{-/-} traités par Macuneos ou un contrôle, injection intra-vitréenne)

- ✓ par administration orale chronique de *Macuneos*, incorporé à la nourriture des animaux, pendant 3 mois.

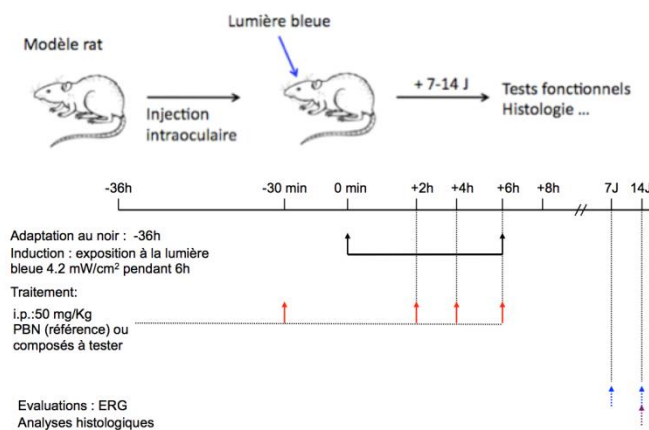


Chez les animaux traités, *Macuneos* s'est avérée efficace, en maintenant un *électro-rétinogramme* partiel (alors qu'il s'est dégradé chez les animaux non complémentés). D'autre part, les yeux des animaux ayant ingéré *Macuneos* contenaient des quantités d'A2E réduites.

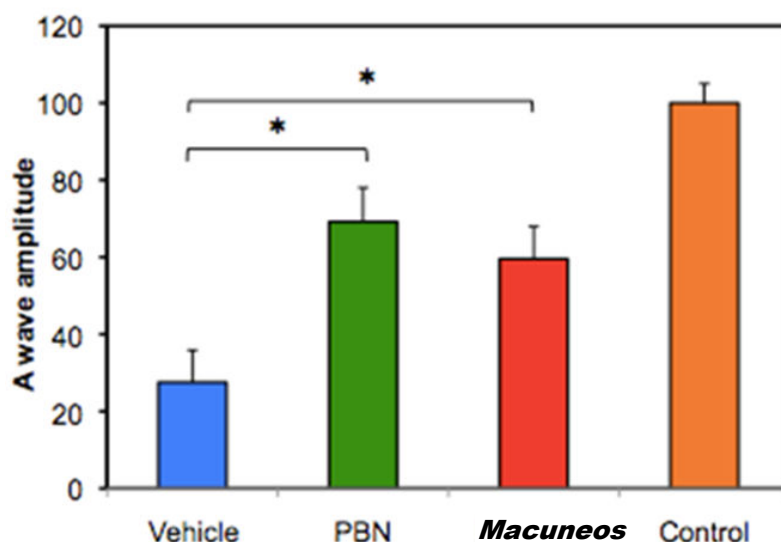


Moyenne des ondes A des ERG des souris *ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}*, après administration orale de Macuneos pendant 3 mois)

(2)- Le deuxième modèle de DMLA est le modèle de rat « blue light », utilisant des rats albinos normaux dans un test de phototoxicité induite par la lumière bleue.



Dans ce modèle, les composés à tester sont injectés par voie intrapéritonéale avant et pendant l'exposition à la lumière bleue. On utilise un composé *antioxydant*, le *PBN* (Phényl-*N-tert*-Butylnitrone) comme témoin positif et l'on compare ainsi l'activité des composés à tester à celle du *PBN*. Dans ce test, le composé *Macuneos* a montré une activité équivalente à celle du *PBN*.



Moyenne des ondes A des ERG dans le modèle animal de DMLA (rat Blue Light, injections intrapéritonéales)

Macuneos a donc fait la preuve de leur efficacité in vitro et in vivo et s'est avéré plus efficace que des molécules précédemment décrites.

Macuneos se prête d'ores-et-déjà à une administration orale, étant bien absorbé au niveau intestinal, atteignant la rétine, en suivant une posologie compatible avec une administration orale quotidienne chez l'homme comprise entre quelques dizaines à quelques centaines de mg/jour.

- **Etude clinique chez des volontaires sains**

Les effets d'un extrait végétal concentré, titré, ont été évalués dans une étude clinique réalisée par une CRO française chez des volontaires sains après administration chronique orale pendant 3 mois, confirmant l'absence de toxicité (aucun événement indésirable grave associé au produit observé) à la posologie étudiée (35 mg/jour). Le principe actif naturel peut être administré à la population générale jusqu'à 300 mg/jour et son *métabolite* circulant chez l'homme, à la base de *Macuneos*, jusqu'à 42 mg/jour.

Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Dioh et al, propriétaire	35 mg/jour	47 volontaires sains (23 verum, 24 placebo) 20- 50 ans 3 mois	Pas d'évènement indésirable sérieux La substance <i>MACUNEOS</i> est le principal <i>métabolite</i> circulant

6.3.4. Concurrence

Les seuls médicaments commercialisés concernent la forme exsudative de la DMLA, soit environ 20% des patients. Le laser est efficace, mais seulement dans environ 15% des cas de DMLA exsudative (Moïsseiev et al. 1995)⁷⁴. Le développement d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'*endothélium vasculaire* (VEGF) a inauguré une nouvelle ère pour le traitement de la DMLA exsudative (Schlingemann & Witmer, 2009)⁷⁵. Cependant, comme avec beaucoup de nouvelles thérapies, il y a encore des questions non résolues, notamment la sécurité, le coût et la fréquence des traitements.

La vente de préparations utilisées pour le traitement de la DMLA exsudative, représentait environ 2 milliards de dollars en 2014, notamment avec le Lucentis de Roche/Novartis qui domine le marché, et plus récemment avec Eylea de Regeneron/Bayer.

Des compléments alimentaires ont été formulés avec des composés *antioxydants* génériques, à savoir des minéraux et des vitamines aux propriétés *antioxydantes*, par exemple le zinc, les vitamines E et C, avec une efficacité thérapeutique réelle mais limitée. La formule nutraceutique AREDS 1 est considérée comme la norme de soins aux États-Unis pour le traitement de la DMLA forme sèche, réduisant le risque de DMLA avancée de 25 % et de perte de vision de 19% sur cinq ans chez certaines catégories de patients. En Europe, de nombreux produits proposent une base de formulation commune : Zinc et vitamines E et C, à laquelle sont ajoutés divers ingrédients lutéine, resvératrol, Oméga 3, mais à des doses inférieures à celles cliniquement testées, et sans ciblage spécifique des populations de patients.

Il n'existe aucun médicament permettant de traiter la DMLA forme sèche, même si un certain nombre d'agents sont en cours de développement dans des tests précliniques et cliniques précoces.

Concernant la forme la plus sévère, l'*atrophie géographique*, Roche a lancé en 2014 une étude clinique de Phase 3 avec un anticorps thérapeutique en injection intravitréenne ciblant les facteurs du complément.

Concernant le stade intermédiaire de la DMLA forme sèche sur laquelle Biophytis se concentre et qui touche la majorité des patients : l'enjeu de santé publique et le potentiel économique associé ont stimulé un investissement de recherche soutenu de la part des pouvoirs publics : NIH (National Institutes of Health), et des biotechs : Acucela, Sirion, Colby, Alexion, Morphosys, Regeneron, motivées en cela par l'intérêt récurrent des laboratoires pharmaceutiques : Novartis, Roche, Bayer, GSK, Novo Nordisk. Différentes stratégies ont été conduites, soit en préemptant des technologies en phase amont, soit en achetant des candidats médicaments post-phase 2, soit en repositionnant des molécules déjà commercialisées pour les tester en phase 2. Aucun candidat n'a franchi la phase 2 à ce jour, vraisemblablement par manque de compréhension des mécanismes d'action et manque de précision du ciblage des patients.

Deux stratégies principales ont été suivies (Rosenfeld & Legaretta, 2009)⁷⁶: (I) la préservation des *photorécepteurs* et de l'*EPR*, avec des agents neuroprotecteurs, des inhibiteurs du cycle

⁷⁴ Moïsseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G. 1995. The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 113(2): 185-189.

⁷⁵ Qchlingemann RP, Witmer AN. 2009. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *Progr Brain Res*, 175: 253)267.

⁷⁶ Rosenfeld PJ, Legaretta J. 2009. Preclinical and phase 1 drugs in development for dry AMD : an overview. *Retinal Physician*, <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=103648>

visuel et des molécules vasodilatatrices, (ii) la prévention du *stress oxydatif*, principalement grâce à l'utilisation d'*antioxydants* naturels.

Médicament	Mécanisme d'action	Sponsor	Phase	Statut
Fenretinide	Inhibiteur du cycle visuel: cet <i>analogue</i> du rétinol inhibe la liaison du rétinol à la RBP (Oral)	Sirion Therapeutics	Phase 2	NCT00429936 (Terminé, stoppé, pb de vision nocturne)
ACU-4429	Inhibiteur du cycle visuel: ce composé non-rétinoïde inhibe l' <i>isomérisation</i> du rétinol (Oral)	Acucela	Phase 2	NCT01002950 (Terminé, stoppé)
Tandospirone (AL-8309B)	Neuroprotection: agoniste spécifique récepteur 5-HT1A de la sérotonine (Topique)	Alcon	Phase 3	NCT00890097 (Terminé, Stoppé, traitement inefficace)
NT-501: facteur neurotrophique ciliaire (CNTF) encapsulé	Neuroprotection: inhibe la dégéné- rescence des <i>photorécepteurs</i> (Intravitréen)	Neurotech Pharmaceuticals	Phase 2	NCT00447954 (Terminé)
Brimonidine tartrate	Neuroprotection: agoniste du récepteur alpha-2 adrénergique (Intravitréen)	Allergan	Phase 2	NCT00658619 (Terminé, peu efficace)
RN6G	Neuroprotection: fixe et élimine le β -amyloïde (Intraveineux)	Pfizer	Phase 2	NCT00877032 (Terminé - non publié) NCT01003691 (En cours)
AREDS-2: $\pm$ AREDS formulation $>/<$ zinc $\pm$ β -carotène $\pm$ lutéine / zéaxanthine $\pm$ omega-3 PUFAs (DHA/EPA)	Antioxydant $\pm$ supplémentation en micronutriments (Oral)	NEI – Bausch&Lomb	Phase 3	NCT00345176 (Terminé, pas de supériorité de AREDS2 vs AREDS1)
OT-551	Antioxydant, anti-inflammatoire (inhibe le facteur nucléaire kappa B: NF- κ B), et agent antiangiogénique (Topique)	Colby Pharmaceuticals	Phase 2	NCT00485394 (Stoppé) NCT00306488 (terminé)

Le développement de la plupart des candidats listé par Yehoshua, comme le Tandospirone ou le Fenretinide ou vraisemblablement le Brimonidine tartrate ou OT-551, a été stoppé par manque d'efficacité clinique des traitements. La plupart des molécules ont en fait été développées pour d'autres pathologies, que ce soit les molécules neuro-protectrices qui ont été développées pour traiter des maladies neurodégénératives cérébrales ou sont des molécules antioxydantes génériques. Les mécanismes physiopathologiques en jeu sont différents, conduisant à l'échec de ces stratégies.

Bien qu'il n'y ait pas de traitement approuvé contre la DMLA sèche, peu de candidats sont actuellement en phase clinique.

Entreprise	Produit candidat	Mécanisme	Etat de développement	Résultats
Biophytis	<i>Macuneos</i>	Agoniste PPAR-α	Phase II	2018
Roche Holding AG	Lampalizumab	Anti-facteur D	Phase III ^{77,78}	~ Oct-2018
Acucela	ACU-4429	Antagoniste RPE65	Phase IIb/III ⁷⁹	nd
GlaxoSmithKline	GSK933776	Anti-bêta amyloïde	Phase IIa ⁸⁰	~ Avril-2016
StemCells	HuCNS-SC	Cellules souches neurales	Phase II ⁸¹	nd
Ocata Therapeutics	MA09-hRPE	Cellules RPE	Phase II ⁸²	nd
Ophthotech	Zimura	Récepteur anti-C5a	Phase II	nd
Biotime	OpRegen	Cellules RPE	Phase I/II ⁸³	nd
US Stem Cell	AdipoCell	Cellules adipeuses	Phase I ⁸⁴	nd

Lampalizumab – Roche : Fragment d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'antigène et qui cible le facteur D. Le facteur D est une enzyme impliquée dans l'activation du complément.

ACU-4429 – Acucela : Petite molécule inhibitrice de l'enzyme RPE65 pour le traitement de la DMLA sèche.

Produit candidat	Lampalizumab		ACU-4429
Administration	Intravitréenne		Orale
Phase	2 phases III (SPECTRI et CHROMA)		Phase IIb/III (SEATTLE)
Structure	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, c. 936 patients par étude		Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 480 patients
Patients	DMLA sèche dans chaque œil sans précédent de DMLA humide		Plus de 55 ans atteints de DMLA sèche
Critère	Variation moyenne de la zone d'atrophie géographique à 1 an	Evaluation de la vision du patient à 2 ans	Variation moyenne de la zone d'atrophie géographique à 2 ans
Résultats	Attendus mi-2017		T3 2016

En conclusion, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement la DMLA forme sèche intermédiaire n'est actuellement disponible sur le marché, et les deux candidats médicament actuellement en phase 3 (Lampalizumab) cible une population de patients présentant une forme sévère d'atrophie géographique associée à une inflammation.

⁷⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247531>

⁷⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247479>

⁷⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802866>

⁸⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01342926>

⁸¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467634>

⁸² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563782>

⁸³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286089>

⁸⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02024269>

	DMLA forme sèche intermédiaire	Atrophie géographique	DMLA exsudative
Traitement de référence	- Zinc + Vit C/E (nutraceutique)	aucun	Anticorps anti-VEGF - Lucentis (Novartis) - Eylea (Bayer)
Produits en développement	- Macuneos (Phase 2b) - BIO203 (préclinique)	Anticorps anti-facteur du complément : - Lampalizumab (Roche) - LFG316 (Novartis) - Zimura (Ophotech)	
Spécificités produit	- Limite l'accumulation d'A2E - Ralentit la dégénérescence de la rétine - Administration orale	- Anti-inflammatoire - Réduit l'extension de l'atrophie - Injection intra- vitréenne	- Bloque la néovascularisation - Ralentit la perte d'acuité visuelle - Injection intra- vitréenne

6.3.5. Prochaines étapes de développement

Les prochaines étapes de développement consistent à déterminer la dose thérapeutique efficace de *Macuneos* dans une *étude clinique* de Phase 2b réalisée sur 300 patients atteints de DMLA intermédiaire.

Il s'agit par ailleurs de terminer l'optimisation de BIO203 et d'évaluer son innocuité chez l'animal, puis chez l'homme, en conduisant une étude de Phase 1.



• **Evaluation clinique de Macuneos**

L'objectif de cette étude clinique est de déterminer la dose thérapeutique efficace de *Macuneos*, chez des personnes âgées atteintes de DMLA forme sèche, intermédiaire dans au moins un œil, sans perte d'acuité visuelle, et qui présentent une forte probabilité d'évoluer vers une forme sévère (forme exsudative ou *atrophie géographique*).

Macuneos est présenté sous forme de comprimés (1 fois/jour), contenant 100 mg ou 350 mg de Principe Actif Pharmaceutique (API). L'API (BIO201) est un principe actif naturel extrait de *Bixa orellana*, plante cultivée au Pérou, et purifié à la qualité pharmaceutique en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par une CMO française pour le compte de Biophytis.

300 sujets âgés de plus de 50 ans et atteints de DMLA forme sèche intermédiaire seront recrutés en France dans une vingtaine de Centre d'Investigation Clinique (CIC), dont le CIC de l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris, dans au moins un autre pays européen et dans une dizaine de Centres d'Investigation Clinique aux Etats-Unis, dont le Massachussets Eye and Ear Infirmary (Harvard Medical School) à Boston. Ils seront répartis en 3 cohortes :

Macuneos 100 mg, *Macuneos* 350 mg et placebo.

La période d'investigation sera de 18 mois, avec un point intermédiaire à 9 mois. L'augmentation des effectifs par rapport au protocole initial, par ajout d'un groupe 120 patients recrutés aux Etats-Unis, a été décidée dans l'objectif d'augmenter le potentiel de l'étude. Ce nouveau protocole permet par ailleurs de tester l'efficacité de *Macuneos* aux Etats-Unis dans le cadre de la stratégie de Biophytis d'implantation sur le marché américain.

Le critère principal est la progression de la taille de l'*atrophie géographique* mesurée par l'autofluorescence du fond de l'œil. Ce critère a été choisi car il est reconnu par les agences européennes et américaines, ce qui n'est pas le cas de l'accumulation de *lipouscines*, initialement envisagé mais non validé par la FDA. Les critères secondaires mesurés sont l'acuité visuelle, l'accumulation de *lipofuscines*, et l'évolution vers des formes sévères (Atrophie Géographique ou forme exsudative). L'ensemble de ces mesures sera réalisé dans un cadre BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire) et l'étude respecte les normes BPL (Bonnes Pratiques Cliniques). Une CRO spécialisée en ophtalmologie, sera chargée de l'encadrement de cette étude.

La phase préparatoire de cette étude internationale MACA comprend en particulier la réalisation au premier semestre 2017 d'une étude de pharmacocinétique et sécurité chez le volontaire sain âgé en Europe (Etude MACA-PK), non prévue initialement, qui devrait permettre d'anticiper les exigences réglementaires spécifiques lié à l'âge de la population cible. Elle comprend par ailleurs une étude pilote de caractérisation de la population cible qui devrait permettre de présélectionner les patients atteints de DMLA sèche et diminuer le temps de recrutement dans les principaux centres en Europe et aux Etats-Unis (Etude MACA-OBS).

Les demandes d'autorisation pour lancer l'étude MACA de Phase 2b en France et dans au moins un autre pays européen (IMPD Ph2), ainsi qu'aux Etats-Unis (IND Ph2) devraient être déposées au second semestre 2017, et non au premier semestre 2016 comme initialement proposé lors de l'IPO. Le temps de préparation de cette étude est en effet allongé de 12 à 18 mois en raison de la durée de l'étude de pharmacocinétique et sécurité chez le volontaire sain âgé (étude MACA-PK) et du temps de préparation de l'étude aux Etats-Unis. Ce nouveau protocole clinico-réglementaire est en ligne avec la stratégie d'internationalisation de la Société et devrait permettre de répondre aux agences réglementaires en Europe et aux Etats-Unis, diminuer le risque d'échec de l'étude clinique et mieux valoriser le potentiel de *Macuneos*.

Le planning prévisionnel ajusté de cette étude, comprend cinq phases :

- S2 2016 : Protocole clinique & préparation lots cliniques
- S1 2017 : Etude MACA-PK, Etude MACA-OBS
- S2 2017 : Dépôts des dossiers réglementaires (ANSM, EMA, FDA)
- S1 2018 : Investigation
- S2 2019 :
- S1 2020 : Présentation des résultats

6.3.6. Développement de BIO203

BIO203 est une nouvelle molécule sélectionnée parmi des composés synthétisés, *analogues* de principes actifs naturels dans les modèles animaux et cellulaires de DMLA. Le candidat est en voie d'optimisation pour administration par voie orale ou par injection intra-vitréenne dans l'objectif d'améliorer le ciblage de l'œil.

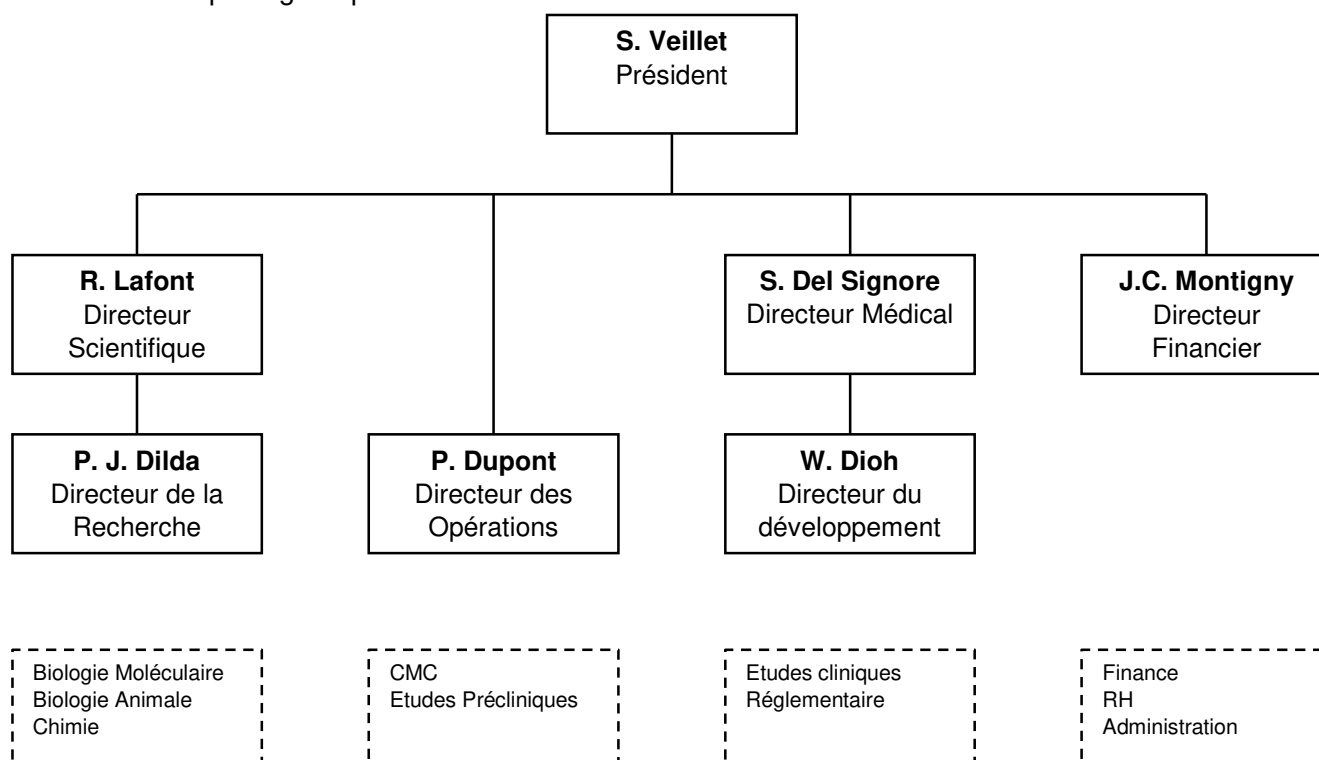
BIO203 pourra alors entrer en préclinique réglementaire en 2017, puis en phase 1 en 2018, afin de démontrer son innocuité chez l'homme.

BIO203 sera probablement développé pour traiter des rétinopathies autres que la DMLA.

6.4. ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.4.1. Organisation

Biophytis est une structure légère, flexible qui emploie aujourd'hui 14 personnes, toutes cadres, concentrées sur le cœur de savoir-faire (et de valeur) de la société, tout en constituant une vaste palette de domaines d'expertise. 6 d'entre-elles sont diplômées d'un doctorat (2/3), toutes ont reçu une formation scientifique. Les ressources scientifiques complémentaires proviennent des collaborations avec les instituts de *recherche translationnelle*. La maîtrise d'ouvrage des travaux de développement est confiée à des prestataires reconnus du secteur sous le pilotage expert de la direction R&D et de la direction médicale.



Stanislas VEILLET – Président-fondateur



Ingénieur AgroParisTech, Docteur en Génétique

Docteur en Génétique, diplômé d'AgroParisTech, Stanislas VEILLET a débuté sa carrière au Brésil comme attaché de recherche au sein du CIRAD avant de soutenir une thèse en Génétique. Il a ensuite rejoint le groupe Cargill, où il a dirigé un laboratoire de biotechnologie, puis Pharmacia-Monsanto pour développer une plateforme d'analyse du génome à haut débit. Intéressé par l'émergence du secteur des « Alicaments », il a pris la direction du département des Sciences de la Vie du Groupe Danone, développant plusieurs produits pour prévenir les maladies cardio-vasculaires (Danacol, Danaten).

Porté par une forte motivation entrepreneuriale, il co-fonde avec René Lafont Biophytis en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge. Il est auteur d'une dizaine de brevets.

René LAFONT – Directeur Scientifique-fondateur



Docteur d'Etat en Sciences Naturelles, Professeur Emérite l'Université Pierre et Marie Curie

René Lafont est un ancien élève en biologie de l'Ecole Normale Supérieure de la rue d'Ulm, où après avoir passé l'agrégation de physiologie-biochimie, il décide de poursuivre une carrière de recherche en biochimie et physiologie des insectes. Il étudie en particulier les effets de l'hormone de mue des insectes, l'ecdysone, et contribue à la découverte des effets de cette molécule sur leur développement. Il dirige un laboratoire à l'Ecole Normale Supérieure, puis à l'UPMC, où il a été nommé professeur en 1985, et enseigne la Physiologie Comparée à la Faculté des Sciences et la Biologie Cellulaire à la Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière. Après avoir dirigé l'Unité Fédérative de Recherche en Sciences de la Vie à l'UPMC, il devient Professeur émérite en 2008. Il est l'auteur de plus de 170 publications originales, de nombreuses revues et d'une dizaine de brevets. Il cofonde Biophytis avec Stanislas Veillet en 2006, apportant son savoir-faire sur les molécules actives naturelles.

Docteur Susanna DEL SIGNORE – Directeur Médical



Docteur en médecine (Université La Sapienza, Rome)

Susanna Del Signore dirige la société BlueCompanion, société qu'elle a fondée et qui est spécialisée dans les projets d'e-santé et les partenariats public-privé dans le domaine médical. Avant ça, elle a dirigé le département Maladies Neuro-dégénératives et Ophtalmologie de l'Agence Européenne des Médicaments entre 2005 et 2009 avant de rejoindre Sanofi dont elle a dirigé la Politique Mondiale du département R&D jusqu'en 2015. Elle est également experte en Médecine Interne et en Nutrition clinique.

Jean-Christophe MONTIGNY – Directeur Financier



Ingénieur AgroParisTech et diplômé de Sciences-Po Paris

Jean-Christophe a passé la première partie de sa carrière chez Kraft Foods (devenu Mondelez) essentiellement dans des projets de croissance, basé successivement à Paris, Vienne, Budapest et Londres, dans les fonctions finance, marketing, et direction de projet. De retour en France, Il s'est tourné vers la PME, puis a naturellement créé sa propre société en 2005 : BLO, société innovante dans le domaine du marketing. Jean-Christophe a rejoint Biophytis en 2009.

Pierre J. DILDA – Directeur de la Recherche



Docteur en Pharmacologie (Paris V), Pierre J. DILDA a passé plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique (Mayoli Spindler) et la recherche académique. Avant de rejoindre BIOPHYTIS en décembre 2015, il était responsable de laboratoire Lowy Cancer Research Centre (Sydney, Australie) où il fut en charge du développement de plusieurs candidats médicaments en oncologie.

Philippe Dupont – Directeur des Opérations



Docteur en Pharmacie (Paris XI) et titulaire d'un MBA de l'ESSEC, Philippe DUPONT a effectué toute sa carrière au sein de groupes pharmaceutiques comme Lavipharma, Opodex et Novagali (Groupe Santen). Il rejoint BIOPHYTIS en juillet 2015 pour prendre en charge la coordination des projets, des études réglementaires et de la production.

Waly DIOH – Directeur du Développement



Docteur en Phytopathologie, MBA

De nationalité sénégalaise, Waly a obtenu son doctorat à l'Université Paris VI. Il a fait l'essentiel de sa carrière au sein des équipes recherche & développement de Monsanto, d'abord en France, puis à Saint Louis (Missouri). Waly a rejoint Biophytis dès 2006, a notamment encadré les deux études cliniques sur les produits de la société, et pilote actuellement le programme SARCOB.

6.4.2. Comité Scientifique

Professeur Jean MARIANI



Directeur de l'Institut de la Longévité Charles Foix ; Directeur du laboratoire de Neurobiologie des Processus Adaptatifs, UMR 7102 ; Praticien hospitalier à l'hôpital Charles Foix.

Expert en neurobiologie, développement du système nerveux central, synaptogénèse et mort neuronale du système nerveux normal et pathologique, maladies neuro-dégénératives.

Professeur René LAFONT



Professeur émérite à l'*UPMC* ; Directeur de laboratoire ; Lauréat du Prix de la Fondation Karlson (Allemagne) ; Médaille Jaroslav Heyrovsky de l'Académie des Sciences Tchèque.

Expert en physiologie comparée, méthodes d'analyse, phytochimie ; auteur ou coauteur de 170 publications originales et de plus de 50 articles de synthèse ou chapitres d'ouvrages.

Professeur José Alain SAHEL



Directeur de l'Institut de la Vision ; Médecin ophtalmologiste ; Membre de l'Académie des Sciences ; Lauréat de la médaille de l'innovation du CNRS 2012 ; Professeur en sciences biomédicales (Cumberlege Chair) à l'Institute of Ophthalmology-University College London ; Visiting Professor à l'Université Hébraïque de Jérusalem, Israël.

Pionnier dans le domaine de la rétine artificielle et des thérapies régénératrices de l'œil, José-Alain Sahel a donné plus de 250 conférences sur invitation et 280 publications enregistrées dans Pubmed.

Philippe GUILLET – Directeur Médical



Docteur en médecine (*UPMC* – Paris VI)

Philippe GUILLET a exercé pendant plus de 10 ans en milieu hospitalier avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique en 1985. Il y occupe divers postes au sein de la recherche clinique de Synthélabo, Rhône Poulenc Rorer, Sanofi-Pasteur, Pierre Fabre, et Exonhit. Philippe a contribué au développement clinique et à l'homologation notamment du Stilnox dans le sommeil, et du Rilutek dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Avant de rejoindre Biophytis, Philippe dirigeait le Département « Médecine Translationnelle et Innovation Externe » dans l'unité thérapeutique « stratégies du vieillissement » de Sanofi-Aventis.

Professeur Ivana KIM



Professeure à la Harvard Medical School ; Directrice d'Unité au Massachusetts Eye and Ear ; Diplômée de Stanford et Harvard.

Co-directrice du département d'Ophtalmologie de la Harvard Medical School et directrice de l'Unité Dégénération Maculaire au Massachusetts Eye and Ear, Ivana Kim est également l'auteure principale d'une vingtaine de publications internationales.

Professeur Roger A. FIELDING



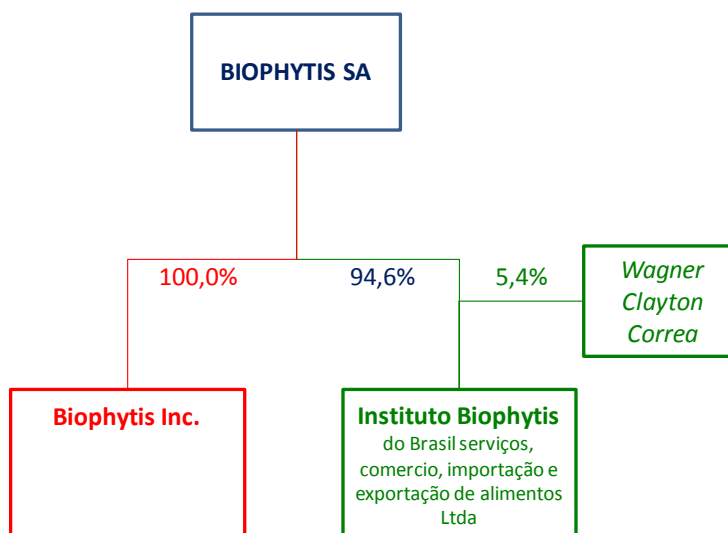
Professeur à la Friedman School of Nutrition Science and Policy et à la Harvard Medical School ; Directeur des Etudes Humaines au Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging

Membre fondateur des Etudes de Gériatrie du National Institutes of Health, Roger A. Fielding mène des recherches sur l'impact de l'exercice et de l'activité physique sur le bon déroulement du vieillissement, sur les changements liés à l'âge du muscle squelettique, et sur les altérations de protéine du muscle squelettique.

7. ORGANIGRAMME

7.1. ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE

L'organigramme juridique de Biophytis se présente comme suit :



Biophytis détient :

- 94,6% du capital social et des droits de vote de **Instituto Biophytis** do Brasil serviços, comércio, importação e exportação de alimentos Ltda, société de droit brésilien, dont le second actionnaire est Monsieur Wagner Clayton CORREA, par ailleurs gérant de la filiale ;
- 100% du capital social et des droits de vote de **Biophytis Inc.**, société de droit de l'Etat du Delaware (Etats-Unis).

7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS

INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS, COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA

Date de création : 20 septembre 2006,

Immatriculation : CNPJ/MF nº08.308.555/0001-07,

Domiciliée : Av. Prof. Lineu Prestes Nº2.242 Cidade Universitaria, na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 05508-000, Setor D, Bloco 4, CIETEC

Capital social : 898.632 BRL.

A la date du présent document de référence, la Société détient 94.6% du capital social et des droits de vote de la société INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA, société de droit brésilien (dénommée BIOPHYTIS BRESIL).

Les 5.4% du capital restants sont détenus par Monsieur Wagner Clayton Correa, gérant d'INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL.

Depuis l'exercice social clos en 2010, BIOPHYTIS BRESIL n'exerce plus aucune activité.

BIOPHYTIS INC.

Date de création : 9 novembre 2015

Immatriculation : 5873213

Domiciliée : Corpomax Inc, 2915 Ogletown Rd, NEWARK, DE 19713

Capital social : 1.000 USD

A la date du présent document de référence, la Société détient 100% du capital social et des droits de vote de la société BIOPHYTIS INC., société de droit de l'Etat du Delaware (Etats-Unis).

Depuis sa création, BIOPHYTIS INC. exerce une activité de Recherche et Développement dans le domaine du Life Sciences.

7.3. FLUX FINANCIERS DU GROUPE

Les flux financiers vers la filiale brésilienne consistent en des apports en compte courant dont les montants annuels sont précisés ci-dessous :

- En 2015 : 23.000 euros,
- En 2014 : 17.000 euros,
- En 2013 : 21.000 euros,
- En 2012 : 30.000 euros,
- En 2011 : 54.000 euros.

La totalité de la valeur de la participation pour un montant brut de 295.000 euros, et des créances rattachées pour un montant brut de 603.000 euros ont été dépréciées.

La Société a effectué des apports en comptes courant à sa filiale américaine pour un montant de 44 980 € au cours de l'exercice 2015.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1. Propriétés immobilières louées

La Société louait les locaux où était domicilié son établissement principal, situé parc Biocitech, 102 avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville. Le bail avait été conclu pour une durée allant du 1 juillet 2012 au 30 juin 2021. Conformément à la possibilité donnée au locataire de mettre fin au bail chaque année à la date anniversaire de prise d'effet du bail, moyennant un préavis de 6 mois, la Société a donné congé au bailleur par un acte d'huissier signifié le 24 décembre 2015 avec prise d'effet au 1^{er} juillet 2016. Des discussions sont en cours de finalisation avec un nouveau bailleur pour la prise à bail de nouveaux locaux à Paris.

Par ailleurs, son siège social est 14 Avenue de l'Opéra en application d'un contrat de domiciliation commerciale conclu avec SDM le 6 Septembre 2006 au titre duquel la société verse un loyer de 357 euros HT par trimestre. Ce contrat peut être résilié à tout moment moyennant un préavis de 3 mois.

La filiale brésilienne de la société loue des locaux, au titre d'un bail non résidentiel, qu'elle utilise à des fins de stockage d'équipements Elle supporte actuellement à ce titre un loyer de 6.287 euros HT hors charges, en cours de négociation à la baisse compte tenu de l'activité réduite de la filiale.

Adresse : Rua Hugo Cacuri, nº 128, Butantã
São Paulo
São Paulo

Surface : 162 m²

Durée : du 5 octobre, 2011 au 4 avril 2017

Loyer : 6.287 euros HT par an hors charges

La société est domiciliée dans une pépinière d'entreprises innovantes : au sein de la pépinière CIETEC de l'Université de Sao Paulo (Universidade federal de Sao Paulo, USP), à laquelle est associée la Société.

La filiale américaine est domiciliée dans les locaux de Marie Landel & Associates, son prestataire de services administratifs, situés 185 Alewife Brook Parkway, 410, Cambridge MA 02138, Etats-Unis, conformément aux termes de la convention conclue avec ce prestataire en date du 12 octobre 2015 pour une durée indéterminée.

8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Se reporter à la section 20.1 note 4.

8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

A l'exception des risques présentés à la section 4.3 « Risques liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement », la nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société et de ses filiales avec l'ensemble du Document de référence et notamment les états financiers consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015. Le lecteur pourra consulter les notes annexées aux états financiers, telles qu'insérées à la section 20.1 du Document de référence.

Les commentaires sur les comptes présentés aux chapitres 9 et 10 du Document de référence, sont établis sur la seule base des comptes consolidés établis en normes IFRS insérés à la section 20.1 du Document de référence.

9.1. PRESENTATION GENERALE

9.1.1. Présentation générale

La Société a été immatriculée le 27 septembre 2006. Elle développe de nouveaux candidats médicaments pour le traitement de maladies liées à l'âge, à partir de molécules actives naturelles impliquées dans les processus du vieillissement.

La Société consacre ses ressources à la recherche et au développement. La recherche est conduite en collaboration avec des instituts publics de renom. L'exploitation et le développement sont à la charge exclusive de la société.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital,
- des emprunts auprès de différents organismes (Oséo/BPI France, Sopran/Sanofi, Sodisid/Arcelor en particulier),
- des avances remboursables octroyées par Oséo/BPI France et la Coface,
- des subventions accordées par le Fonds Unique Interministériel (FUI), le Conseil Général de la Seine Saint Denis, et le Feder,
- le crédit impôt recherche,
- des emprunts obligataires,
- une introduction en bourse sur le marché Alternext à Paris en 2015.

9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

(I) Chiffre d'affaires

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

(II) Charges opérationnelles par fonction

- **Frais de recherche et développement**

La Société mène des activités de recherche et développement afin de développer des candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Elle a concentré ses efforts de recherche en 2014 et 2015 sur le traitement de l'obésité sarcopénique (projet « Sarcob ») et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (projet « Maculia »).

Au cours des années présentées, la Société a consacré une part importante de ses ressources au développement de ses candidats médicaments.

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, les frais de développement ne peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles que si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- b) intention de la Société d'achever le projet ;
- c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel ;
- d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet ;
- f) évaluation fiable des dépenses de développement.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (« AMM »). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques, sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Les frais de Recherche et Développement au cours des exercices présentés se décomposent comme suit :

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Achats de matières premières et marchandises	(142 748)	(28 691)
Location	(72 734)	(103 645)
Assurances	(2 779)	(9 813)
Etudes et recherches	(450 547)	(52 193)
Rémunérations Interm. Honoraires	(33 432)	-
Honoraires propriété intellectuelle	(68 602)	(79 679)
Charges de personnel	(605 940)	(440 578)
Amortissement des immobilisations	(61 843)	(3 551)
Autres	(7 842)	(7 485)
Paielements fondés sur des actions	(121 290)	-
Frais de Recherche et Développement	(1 567 757)	(725 635)
Crédit d'impôt recherche	453 882	153 104
Subventions	78 087	266 173
Subventions	531 969	419 277

Les dépenses de recherche et développement sont constituées essentiellement :

- de frais de personnel des ingénieurs et du personnel de recherche (en hausse de 165 K€ par rapport à l'exercice 2014 compte tenu du renforcement de l'équipe, et notamment des capacités de développement clinique),
- des matières consommées dans le cadre de leurs travaux,
- de frais d'études et de recherches (en augmentation de 399 K€ par rapport à l'année précédente compte tenu du lancement des travaux sous-traités de développement clinique),
- de charges liées au paiement fondé sur des actions (IFRS 2) en lien avec l'attribution de BSPCE au personnel de recherche et développement au cours de l'exercice 2015,
- des frais de protection des brevets,
- de charges de location de plateformes techniques mise à disposition par Metabrain Research pour la réalisation d'expérimentations scientifiques pour 73 K€ (en baisse de 34 K€ par rapport à 2014 compte tenu de l'arrêt de ce contrat au cours de l'exercice 2015),
- des amortissements sur immobilisations (en hausse de 58 K€ par rapport en 2014, ceux-ci correspondant essentiellement à l'amortissement de quote-part de brevets acquises auprès de Metabrain Research et Iris Pharma au cours de l'exercice 2015).

Les subventions sont en baisse par rapport à l'exercice 2014, compte tenu de la fin des programmes correspondant et de l'absence de signature de nouvelles subventions au cours de l'exercice 2015.

Par ailleurs, le crédit d'impôt recherche augmente de 300 K€ par rapport à 2014, en corrélation avec la hausse des charges de recherche et développement.

- **Frais généraux et administratifs**

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

COÛTS ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Location	(40 396)	(43 298)
Assurances	(10 203)	(9 813)
Rémunérations Interm. Honoraires	(594 399)	(41 120)
Publicité	(124 466)	-
Déplacements, Missions et Réceptions	(77 641)	(23 924)
Frais postaux et télécommunications	(37 671)	(6 403)
Services bancaires	(10 086)	(15 412)
Impôts et taxes	(20 329)	(15 257)
Charges de personnel	(487 033)	(209 077)
Jetons de présence	(54 000)	-
Amortissement des immobilisations	(3 328)	(5 133)
Autres	(12 679)	(330)
Dotation / reprise provision pour risques et charges	(1 871)	(3 700)
Paiements fondés sur des actions	(596 236)	-
Frais généraux et administratifs	(2 070 337)	(373 468)

Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- des rémunérations du personnel administratif (en hausse de 278 K€ par rapport à 2014, s'expliquant essentiellement par une augmentation des rémunérations et le versement de bonus exceptionnels suite à la réussite de l'introduction en bourse de la Société en 2015),
- des honoraires d'avocats et de conseils extérieurs (en hausse de 553 K€ par rapport à l'exercice précédent en corrélation avec les exigences d'une société cotée),
- de charges liées au paiement fondé sur des actions (IFRS 2) en lien avec l'attribution de BSA et BSPCE aux membres du conseil d'administration ainsi qu'au personnel administratif au cours de l'exercice 2015.

(III) **Résultat financier**

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Autres charges financières	(47 373)	(35 789)
Intérêts sur emprunts obligataires	(172 500)	-
Produits financiers	31 397	-
(Pertes) et gains de change	(1 754)	-
Total produits et charges financiers	(190 231)	(35 789)

Le résultat financier s'élève à - 190 K€ au 31 décembre 2015 contre - 36 K€ au 31 décembre 2014. Celui est essentiellement constitué :

- des intérêts liés aux emprunts obligataires non convertibles 2015C et 2015D émis au cours de l'exercice 2015 pour 173 K€,

- d'autres charges financières pour 47 K€ en 2015 (contre 36 K€ en 2014) liées à la désactualisation des avances remboursables et à des intérêts sur le contrat de location financement,
- d'intérêts sur les dépôts à terme pour 31 K€ en 2015.

(IV) Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2015 de déficits fiscaux pour un montant de 11 537 K€ dont :

- 11 515 K€ en France
L'imputation des déficits fiscaux en France est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation étant applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants et imputables dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.
Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.
- 20 K€ pour la filiale américaine
Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution.
Le taux d'impôt applicable à Biophytis Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 44%.
- 2 K€ pour la filiale brésilienne
Au Brésil, le déficit fiscal suit un régime dégressif : le déficit reportable est plafonné à 30% du déficit cumulé de l'année précédente.
Le taux d'impôt applicable à Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.

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

(V) Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE...) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Résultat de l'exercice	(3 289 041)	(709 768)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	4 865 853	753 927
Résultat de base par action (€/action)	(0,68)	(0,94)
Résultat dilué par action (€/action)	(0,68)	(0,94)

9.2.2. Analyse du bilan

(I) Actifs non courants

ACTIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Immobilisations incorporelles	2 243 829	-
Immobilisations corporelles	194 423	19 586
Autres actifs financiers non courants	272 028	339
Total actifs non courants	2 710 280	19 925

Les immobilisations incorporelles sont constituées des quotes-parts de brevets acquises au cours de l'exercice 2015 auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€.

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées d'un spectromètre pour lequel un contrat de location financement a été signé en 2015.

Les actifs financiers non courants sont essentiellement constitués de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité mis en place en 2015 suite à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

(II) Actifs courants

ACTIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Autres créances	1 396 941	357 570
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409 352	9 362
Total actifs courants	10 806 293	366 931

Les autres créances incluent principalement :

- les crédits impôts recherche constatés au cours des exercices de référence (454 K€ en 2015 et 153 K€ en 2014) et dont le remboursement est intervenu ou doit intervenir au cours de l'exercice suivant ;
- la TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 618 K€ au 31 décembre 2015 contre 160 K€ au 31 décembre 2014 ;
- les charges constatées d'avance pour un total de 212 K€ au 31 décembre 2015 contre 4 K€ au 31 décembre 2014.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués de comptes bancaires et d'un compte à terme renouvelable de 9 000 K€ en 2015.

(III) Capitaux propres

CAPITAUX PROPRES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Capital	1 239 100	753 927
Primes d'émission et d'apport	19 439 059	4 531 610
Réserve de conversion	(9 178)	(7 663)
Autres éléments du Résultat global	411	(3 639)
Réserves - part de groupe	(5 684 173)	(5 664 148)
Résultat - part du groupe	(3 288 199)	(708 939)
Capitaux propres, part du Groupe	11 697 020	(1 098 852)
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31 005)	(30 042)
Total des capitaux propres	11 666 015	(1 128 894)

Le capital social au 31 décembre 2015 est fixé à 1 239 100,20 € et divisé en 6 195 501 actions entièrement souscrites et libérées d'une valeur nominale de 0,20 €.

La variation des capitaux propres du Groupe par rapport à 2014 résulte principalement de la conjugaison :

- des variations positives essentiellement liées :
 - à la levée de fonds concomitante à l'introduction en bourse en juillet 2015 nette de frais de 8 650 K€,
 - à un placement privé effectué auprès d'un investisseur nord-américain générant un levée de fonds de 5 555 K€,
- des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés à la recherche.

(IV) Passifs non courants

PASSIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Engagements envers le personnel	24 997	24 890
Dettes financières non courantes	403 394	536 808
Passifs non courants	428 391	561 697

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de départ en retraite.

Les dettes financières non courantes se décomposent comme suit :

DETTES FINANCIERES NON COURANTES (montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Avances remboursables	220 336	204 308
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	52 500	182 500
Emprunts et dettes financières diverses	-	150 000
Dettes financières - Location financement	130 559	-
Dettes financières non courantes	403 394	536 808

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

(V) **Passifs courants**

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

DETTE FINANCIERE COURANTE (montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Avances remboursables	73 118	67 264
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	130 000	-
Emprunts et dettes financières diverses	150 000	29 283
Dettes financières - location financement	43 365	-
Intérêts courus à payer	1 395	2 475
Comptes courants d'associés	-	66 831
Concours bancaires courants	1 520	22 012
Dettes financières courantes	399 398	187 865

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

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 6, 9 et 11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence.

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2015, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par le Groupe (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires courants au passif) s'élevait à 9 408 K€ contre - 13 K€ au 31 décembre 2014.

10.1.1. Financement par le capital

La Société a reçu un total de 22 060 K€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) au travers de l'apport des fondateurs, des augmentations de capital réalisées entre 2006 et 2015 et de l'introduction en bourse en 2015.

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital en valeur jusqu'à la date du présent document de référence :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2006	267	Apport des fondateurs
2008	800	Premier tour de financement réalisé à un prix de souscription de 15,73€ l'action
2009	2 220	Deuxième tour de financement réalisé à un prix de souscription de 11,01€ l'action
2012	199	Conversion des OCA ₂₀₁₁ à un prix de souscription de 11€ l'action
2012	1 800	Troisième tour de financement réalisé à un prix de souscription de 10,28€
juil-15	10 035	Introduction en bourse sur le marché d'Alternext Paris par augmentation de capital (1) (2)
août-15	6 000	Placement privé auprès d'un investisseur nord-américain et levée de 6 M€ par l'émission de 666 700 actions nouvelles (1)
2015	205	Souscription de 270 414 BSA _{2015D} au prix de 0,60€ et de 54 000 BSA ₂₀₁₅ au prix de 0,80€
2015	534	Exercice de 80 666 BSA _{2015D} et 6 000 BSA ₂₀₁₅
Total	22 060	

(1) L'introduction en bourse de la société sur le marché d'Alternext Paris ainsi que le placement privé auprès d'un investisseur nord-américain ont engendré des frais à hauteur de 1 383 K€.

(2) L'augmentation de capital dans le cadre de l'introduction en bourse a été en partie réalisée par compensation de créances de la Société :

- les dettes relatives aux obligations_{2015C} et _{2015D} pour 1 897 K€,
- la dette relative à l'acquisition de la quote-part de propriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€,
- le compte courant d'associé pour 60 K€.

10.1.2. Financement par le crédit d'impôt recherche

CREDITS D'IMPOTS RECHERCHE (Montants en euros)	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois
Crédits d'impôts recherche	453 882	153 104

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») de 2014 a été remboursé sur l'exercice 2015.

Le remboursement du CIR 2015 est attendu en 2016.

Les frais de recherche et développement au titre des exercices 2014 et 2015 ont par ailleurs fait l'objet d'avances remboursables et de subventions décrites à la section 10.1.3 du présent document de référence.

10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

(I) Avances remboursables

La Société bénéficie de quatre programmes d'avances remboursables :

- trois aides à l'innovation remboursable OSEO / BPI France,
- une avance remboursable dite « assurance prospection » de la COFACE.

Avance remboursable OSEO QUINOLIA

Le 7 août 2008, Biophytis a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 230 K€ pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome métabolique ». Suite au succès du projet et à un report des échéances de remboursement accordé par BPI France (ex OSEO), le remboursement de cette avance s'effectue de la façon suivante :

- 12 500 € / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements),
- 20 000 € / trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements),
- 25 000 € / trimestre du 31 mars 2018 au 30 septembre 2018 (3 versements),
- 23 782,82 € au 31 décembre 2018.

Avance remboursable OSEO BIXILIA (MACULIA)

Le 30 août 2010, Biophytis a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 180 K€ pour le « développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé ». Suite à un constat d'échec partiel, un avenant a été signé en 2013 afin de fixer le montant de l'aide à 29 K€ et de modifier l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le remboursement de l'aide a débuté en 2013 sur la base de l'échéancier suivant :

- 24 873,16 € le 9 août 2013 (remboursement de l'indu : 54 000 – 29 126,84),
- 8 738,05 € le 30 septembre 2013,
- 1 850 € / trimestre du 31 décembre 2013 au 31 mars 2016 (10 versements),
- 1 888,79 € le 30 juin 2016.

Avance remboursable OSEO SARCOB

Le 4 février 2015, Biophytis a obtenu de la part de BPIFrance une avance remboursable de 260 K€ pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

Le contrat prévoit que les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- 52 K€ à la fin du programme.

L'échéancier de remboursement prévu est le suivant :

- 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2016 au 31 mars 2017,
- 13 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2020,
- 19,5 K€ / trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2021.

COFACE – Assurance prospection

La Société a obtenu des avances remboursables de la COFACE, au titre d'un contrat d'assurance prospection signé le 15 septembre 2008.

La Société a reçu au titre de ce contrat un total de 60 816,30€ en 2009 et 2010.

Les contrats et avenants signés prévoyaient une période d'amortissement se terminant le 31 mai 2015. Le solde de l'avance COFACE non utilisé au 31 mai 2015 (60 816,30€) demeure acquis par la Société. Ce produit a été constaté en subvention sur le 1er semestre 2015.

Pour plus de détails concernant les avances remboursables obtenues, voir note 11.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montant en euros)	Avances remboursables				Total
	OSEO - Quinolida	OSEO – Maculia (Bixilia)	OSEO-Sarcob	COFACE - Assurance prospection	
Au 31 décembre 2013	186 787	17 713	-	58 143	262 642
(+) Encaissement					-
(-) Remboursement		(7 400)			(7 400)
Subventions					-
Charges financières	13 949	506		1 873	16 329
(+/-) Autres mouvements					-
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819	-	60 016	271 571
(+) Encaissement			92 200		92 200
(-) Remboursement		(7 400)			(7 400)
Subventions	(10 745)		(6 526)	(60 816)	(78 087)
Charges financières	10 750	273	3 347	800	15 170
(+/-) Autres mouvements					-
Au 31 décembre 2015	200 741	3 692	89 021	-	293 454

(II) Subventions

La Société a bénéficié de deux contrats de subventions :

Subvention du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et d'OSEO – projet SARCOB

Les 21 décembre 2011, Biophytis a obtenu du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis une subvention à hauteur de 260 K€ pour son projet « SARCOB ».

Le 23 février 2012, la Société également obtenu d'OSEO une subvention au titre de ce même projet pour 260 K€.

Suite à la notification de fin de programme en 2014, le montant définitif de la subvention a été fixé à 475 K€ (dont 234 K€ du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et 241 K€ d'OSEO).

Subvention de FEDER – projet MACULIA

Le 7 juin 2013, la Société a obtenu de la part de la Région Ile de France, au nom de l'Union Européenne, une subvention d'un montant maximum de 300 000 € pour son projet « Maculia ».

Le montant des dépenses étant inférieur aux montants initialement budgétés, la subvention a été ramenée à 166 K€.

La Société n'a pas obtenu de nouveaux contrats de subventions au cours de l'exercice 2015.

Pour plus de détails concernant les subventions obtenues, voir note 6 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

EVOLUTION DES SUBVENTIONS (Montant en euros)	Subventions publiques			Total
	CG 93 & OSEO - Sarcob	FEDER - Maculia	Autres subventions	
Au 31 décembre 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	104 513	58 300	-	162 813
(-) Encaissement	266 858	121 372	15 000	403 230
(+) Remboursement				-
(+) Subventions	187 345	63 072	15 000	265 417
(+/-) Autres mouvements				-
Au 31 décembre 2014 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	25 000	-	-	25 000
(-) Encaissement	25 000			25 000
(+) Remboursement				-
(+) Subventions				-
(+/-) Autres mouvements				-
Au 31 décembre 2015 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	-	-	-	-

10.1.4. Financement par emprunts

(I) Emprunts auprès des établissements de crédit

Prêt participatif OSEO

Le 4 novembre 2008, la Société a signé un contrat d'emprunt avec OSEO ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation pour un montant de 150 K€ dont 67,5 K€ ont été remboursés au 31 décembre 2015.

Suite à un report des échéances de remboursement octroyé par BPI France (ex OSEO) en date du 30 avril 2015, le capital est remboursé en versements trimestriels de 7,5 K€ du 28 février 2016 au 30 avril 2018.

BPI - Prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche

Le 31 décembre 2013, la Société a signé un contrat de prêt avec BPI France ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche pour un montant de 100 K€.

Suite à un report des échéances de remboursement octroyé par BPI France en date du 30 avril 2015, le capital a été remboursé en une seule fois le 31 janvier 2016.

Pour plus de détails concernant les emprunts obtenus, voir note 11.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

(II) Emprunts et dettes financières diverses

Prêt SODISID

Le 25 juillet 2014, la Société a signé un contrat de prêt de 150 K€ avec SODISID dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois.

Le capital a été intégralement remboursé en février 2016.

Prêt Université Pierre et Marie Curie (« UPMC »)

La Société a signé un contrat de prêt de 30 K€ avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société.

Le remboursement en capital a été effectué en novembre 2015.

Pour plus de détails concernant les emprunts obtenus, voir note 11.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

(III) **Emprunts obligataires**

La Société a émis deux types d'obligations non convertibles au cours de l'exercice 2015 :

Obligations BIOPHYTIS_{2015C}

Lors de l'assemblée générale du 27 mai 2015, la Société a émis des obligations non convertibles au profit du management pour un montant total de 250 K€ (125 000 obligations d'une valeur nominale de 2 €) avec une maturité au 15 juin 2017.

Obligations BIOPHYTIS_{2015D}

Lors du conseil d'administration du 5 juin 2015, la Société a émis des obligations non convertibles pour un montant total de 1 475 K€ (737 500 obligations d'une valeur nominale de 2 €) avec une maturité au 5 juin 2017.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, l'ensemble de ces obligations ont été remboursées, y compris les intérêts produits (10% de la valeur nominale), par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Pour plus de détails concernant les emprunts obtenus, voir note 11.5 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

10.1.5. Engagements hors bilan

(IV) **Engagements au titre des dettes financières**

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2015
Prêt participatif d'amorçage OSEO	-Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'en cours du prêt	150 000 €	82 500 €
Prêt OSEO - préfinancement du Crédit Impôt Recherche	- Garantie au titre du Fonds National de Garantie Innovation des PME et TPE à hauteur de 60%.	100 000 €	100 000 €

Engagements donnés

Néant.

(V) Locations immobilières

Au 31 décembre 2015, le montant des loyers futurs relatifs au bail de Romainville se présente comme suit :

Au 31/12/2015				Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location au 31/12/2015	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Romainville - Parc Biocitech - laboratoire et bureaux	01/07/2012	01/07/2016	66 803	33 446	0	0

10.2. FLUX DE TRESORERIE

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014 s'est respectivement élevée à 3 209 K€ et 659 K€.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

Les flux de trésorerie générés par les activités d'investissements se sont élevés à - 6 K€ au 31 décembre 2015 contre - 3 K€ au 31 décembre 2014.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

La Société a procédé à plusieurs augmentations de capital depuis sa création en 2006 (cf. section 10.1.1), a émis des emprunts obligataires (cf. section 10.1.4), a reçu le versement d'avances ou subventions (cf. section 10.1.3) et a souscrit des emprunts (cf. section 10.1.4).

Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement figurent ci-dessous :

(Montants en euros)	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois
Augmentation de capital nette	11 777 824	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	(1 382 522)	-
Souscription de BSA	205 448	-
Exercice de BSA & BSPCE	534 396	-
Encaissement d'avances remboursables	92 200	-
Encaissement de subventions	25 000	403 230
Emission d'emprunts	1 725 000	280 000
Intérêts financiers bruts versés	(20 348)	(19 421)
Remboursement d'avances remboursables	(7 400)	(7 400)
Remboursements d'emprunts	(30 000)	(22 500)
Intérêts sur compte de placement	28 414	-
Remboursements de locations financement	(7 424)	-
Variation des comptes courants	(6 831)	(18 142)
Autres flux de financement (contrat de liquidité)	(300 000)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	12 633 759	615 767

En 2015, la trésorerie générée est essentiellement liée à :

- L'émission des obligations 2015C et 2015D pour un montant total de 1 725 K€,

- L'introduction en bourse de la société pour un montant de 10 035 K€ dont 4 257 K€ par compensation des créances, notamment
 - les dettes relatives aux obligations 2015C et 2015D pour 1 897 K€,
 - la dette relative à l'acquisition de la quote-part de propriété de copropriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€,
 - le compte courant d'associé pour 60 K€.
 Soit un montant net de compensation de créances de 5 778 K€.
- La réalisation d'un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain pour 6 000 K€.

En 2014, la trésorerie dégagée provient essentiellement de l'encaissement de subventions (403 K€) et de l'émission d'emprunts (280 K€).

10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Les informations relatives au financement des activités du Groupe figurent à la section 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement » du Document de référence.

10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

Néant.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE

11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Biophytis est une société de biotechnologie créée en 2006 qui développe de nouvelles classes de médicaments contre les maladies dégénératives du vieillissement dont le besoin médical n'est pas satisfait actuellement. **Les deux programmes les plus avancés visent la sarcopénie i.e. dégénérescence musculaire liée à l'âge (programme SARCOB) et DMLA i.e. dégénérescence maculaire liée à l'âge (programme MACULIA).**

Les investissements en R&D sur ces deux programmes ont permis le développement de deux candidats médicaments qui entrent en phase II, Sarconeos pour traiter la sarcopénie et Macuneos pour traiter la DMLA. Ils présentent les caractéristiques suivantes :

- Deux marchés considérables faisant l'objet d'une attention prioritaire des autorités de santé, et des laboratoires pharmaceutiques.
- Deux indications sans traitement disponible.
- Des preuves de concept convaincantes et un mécanisme d'action décrit.
- Des produits parfaitement adaptés aux spécificités des patients de plus de 65 ans.

Pour chacune des pathologies, Biophytis a développé des produits de seconde génération, BIO 103 pour traiter la sarcopénie et BIO 203 pour traiter la DMLA.

L'essentiel des effectifs de la Société est constitué par le département de recherche et développement composé de 9 personnes de formation scientifique de haut niveau et plus particulièrement de docteurs en médecine, biologie, science naturelle (voir section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les salariés travaillant en recherche et développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail type stipulant une clause de dévolution sur les droits, inventions et créations développées par les salariés à la Société, moyennant le versement d'une rémunération complémentaire le cas échéant.

La Société comptabilise en charges ses dépenses de recherche et de développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38). Le montant des charges de recherche et développement au titre des exercices clos au 31.12.2014 et 31.12.2015 s'établit respectivement à 725 635 €, 1 567 757 €, composées pour l'essentiel des salaires, des coûts de développement internes ainsi que d'honoraires versés aux prestataires réalisant des travaux de recherche et développement pour le compte de la Société.

Le modèle économique de Biophytis est de porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique de la famille de composés, complétée par la description du mécanisme d'action, la preuve d'innocuité des molécules candidates, et leur caractérisation sur des *indications secondaires*. Puis, de signer des alliances avec des laboratoires pharmaceutiques pour accompagner le développement réglementaire jusqu'au lancement commercial. **Biophytis vise un premier accord de licence pour 2017.**

11.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

11.2.1. Politique de protection de la propriété industrielle

Les brevets, demandes de brevet et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur des biotechnologies.

La stratégie de gestion de la propriété intellectuelle développée par Biophytis vise à assurer une protection efficace des innovations de la Société tant du point de vue des produits développés que du point de vue géographique dans le but de protéger l'accès futur aux marchés par ses produits lors de leur commercialisation.

Cette stratégie de protection des innovations de Biophytis vise à constituer une véritable barrière à l'intrusion de sociétés tierces dans son univers propriétaire. Le solide portefeuille de propriété intellectuelle de Biophytis a été construit à la fois sur la base d'un important effort de recherche et développement interne et dans le cadre d'accords de recherche et collaboration exclusifs avec des acteurs académiques (UPMC, CNRS, Inserm, INRA, AIM) ou des sociétés biopharmaceutiques (Metabrain Research, Iris Pharma).

La politique de protection de la propriété industrielle de la Société couvre les deux champs d'innovation privilégiés par Biophytis : le traitement de la sarcopénie (produits Sarconeos et BIO 103) et le traitement de la DMLA (produits Macuneos et BIO 203). Les brevets déposés protègent donc les composés développés, ainsi que les applications thérapeutiques associés. Ainsi, le plus souvent au moins deux familles de brevets protègent l'utilisation d'un candidat-médicament développé par Biophytis.

La politique de dépôt de brevets établie par Biophytis prévoit d'effectuer dans un premier temps des demandes de brevet prioritaires en France, puis d'étendre la demande par une demande de brevet internationale via la procédure dite de « *Patent Cooperation Treaty* » (PCT). Différents pays parmi les 142 pays susceptibles d'être couverts par cette procédure sont déterminés en fonction de la stratégie commerciale de Biophytis pour le brevet. Deux zones principales de protection sont définies :

- en premier lieu, l'Europe et particulièrement les grands pays européens, ainsi que les Etats-Unis et le Japon où sont concentrés les principaux grands laboratoires pharmaceutiques ;
- le reste du monde avec notamment la zone BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine), et éventuellement le Canada et l'Australie

Cette stratégie de protection internationale des brevets a pour objectif d'obtenir plus rapidement les premiers brevets dans ces zones cibles et de placer chaque innovation dans une position forte pour obtenir la protection la plus efficace possible dans tous ces pays.

Ce premier niveau de protection brevetaire sera complété par la protection réglementaire des données constitutives de dossiers d'enregistrement pour des autorisations de mise sur le marché.

11.2.2. Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée

a) Dépôts de brevets

La durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de la date du dépôt de leur demande. Aux Etats-Unis, sous certaines conditions, cette durée de validité peut être prolongée par l'addition de délai supplémentaire (les « *Patent Term Adjustment* » ou les « *Patent Term Extension* »). Par ailleurs, la durée de validité d'un brevet dans le secteur de biotechnologies peut également être prolongée d'un maximum de 5 ans, notamment dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis, via le dépôt d'un certificat complémentaire de protection (CCP).

La durée moyenne d'examen d'une demande de brevet est d'environ 3 à 5 ans à compter du début de l'examen.

La Société s'appuie sur le portefeuille de brevets suivants, déposés en pleine propriété ou en copropriété ou bien faisant l'objet d'une licence à son profit et qui sont issus des deux programmes de recherche :

Brevets relatifs au programme SARCOB :

- La famille de brevets n°1 « syndrome métabolique » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu à part égale par des partenaires publics, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°2 « stabilisation du poids » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la stabilisation du poids après un régime amincissant. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°3 « qualité musculaire » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 33% par la Société, le solde étant partagé à part égale avec des partenaires publics, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°4 « *analogue* de phytoecdysones » : l'invention protégée par ces brevets concerne un procédé de fabrication chimique de phytoecdysones et leur utilisation dans la préparation de médicaments. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 66% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.

Brevets relatifs au programme MACULIA :

- La famille de brevets n°5 « Photo-protection » : l'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger la peau contre les effets du soleil. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 75% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°6 « DMLA » : cette invention couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°7 « composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation d'une composition utilisant de la norbixine pour son utilisation dans le traitement de la DMLA. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 66% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2. La Société a acquis le 4 juin 2015 auprès du partenaire privé qui jusqu' alors détenait 33% de la propriété des brevets, la quote-part de celui-ci, pour porter sa quote-part de copropriété aux 66% mentionnés ci-dessus. Cet accord a été conclu sous condition résolutoire de l'admission de la Société à la cotation avant le 27 mai 2016 et l'absence d'exercice de son droit de préemption par le partenaire public, celui-ci a été purgé préalablement à l'enregistrement du présent Document de référence.
- La famille de brevets n°8 « Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines, en particulier des 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement, la prévention et/ou la stabilisation de la DMLA et/ou de la maladie de Stargardt, la rétinopathie pigmentaire et/ou la rétinopathie diabétique. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société et 50% par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.

Famille de brevets		1	2	3	4
N° demande		FR 0759478	FR 1160280	FR 1161519	FR 1553547
SARCOB	Sarconeos	✓	✓	✓	
	BIO 103			✓	✓

Famille de brevets		5	6	7	8
N° demande		FR 0954354	FR 1154172	FR 1553957	FR 1554761
MACULIA	Macuneos	✓	✓	✓	✓
	BIO 203		✓		✓

b) Nature et couverture des brevets ou demandes de brevets soutenus par la Société

Les brevets et demandes de brevets de la Société reflètent les efforts de recherche et développement mis en œuvre pour apporter des solutions innovantes pour le traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) (technologie MACULIA) et le traitement de l'obésité sarcopénique (technologie SARCOB).

(I) Programme SARCOB

• Famille « syndrome métabolique » (famille n° 1)

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique.

La demande de brevet international (PCT) « utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique » a été déposée par la Société, l'UPMC et le CNRS sous priorité d'un brevet français n° FR 0759478. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, au Canada, à la Chine, à l'Europe, à l'Inde, au Japon, à la Russie et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus à part égale par l'UPMC et CNRS.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	30/11/2007	FR0759478	05/06/2009	FR2924346	Délivré (19/02/2010)
WO	19/11/2008	WO2008FR52088	11/06/2009	WO2009071804	
AU	19/11/2008	AU20080332981	11/06/2009	AU2008332981	Délivré (25/09/2014)
BR	19/11/2008	0820455-1			Examen en cours
CA	19/11/2008	CA20082706821	11/06/2009	CA2706821	Examen demandé (04/11/2013)
CN	19/11/2008	CN20088118514	02/11/2011	CN102231986	Délivré (22/01/2014)
EP	19/11/2008	08856497.6	18/08/2010	EP2217255	Examen en cours

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
IN	19/11/2008	3976/DELN P/2010	11/11/2011		Examen en cours
RU	19/11/2008	RU20100126625	10/01/2012	RU2010126625	Délivré (27/08/2013)
US	19/11/2008	US20080745315	10/02/2011	US2011033561	Délivré (07/08/2012)

Le brevet a été délivré en Australie, en Chine, en Russie et aux Etats-Unis. Il a été publié en Europe et en Inde mais pas encore au Brésil. Les demandes sont donc en cours d'examen par les offices régionaux (OEB) et nationaux pour ces trois derniers pays. Il a été rejetée au Japon et la demande est réputée retirée au Canada.

- **Famille « stabilisation du poids » (famille n° 2)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans la stabilisation du poids après un régime amincissant.

La demande de brevet international (PCT) « Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 1160280. La demande de brevet PCT a été étendue à la Chine, à l'Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	10/11/2011	FR1160280	17/05/2013	FR2982489	Délivré (27/12/2013)
WO	12/11/2012	WO2012FR52600	16/05/2013	WO2013068704	
CN	12/11/2012	CN201200855214.8	30/07/2014	CN103957727	Demande d'examen (20/12/2014)
EP	12/11/2012	12795522.7	17/09/2014	EP2775859	Délivrance envisagée (25/11/2015)
JP	12/11/2012	JP20140540542	11/12/2014	JP2014533256	Examen en cours
US	12/11/2012	US201214356646	16/10/2014	US20140309203	Examen en cours (11/06/2015)

Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux. La délivrance est envisagée pour l'Europe.

- **Famille « Qualité musculaire » (famille n° 3)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans l'amélioration de la qualité musculaire.

La demande de brevet international (PCT) « Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques » a été déposée par la Société, l'UPMC et l'INRA sous priorité d'un brevet français n° FR1161519. La demande de brevet PCT a été étendue à la Chine, à l'Europe et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 33% de la copropriété de ces brevets, les 66% restants étant détenus à part égale par l'UPMC (33%) et l'INRA (33%).

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	13/12/2011	FR1161519	14/06/2013	FR2983733	Publication du rapport de recherche préliminaire (14/06/2013)
WO	13/12/2012	WO2012FR 52931	20/06/2013	WO2013088 084	
CN	13/12/2012	CN2012866 803	08/10/2014	CN10409340 9	Demande d'examen (07/01/2015)
EP	13/12/2012	12813926.8	22/10/2014	EP2790706	Demande d'examen (04/06/2014)
US	13/12/2012	US2012143 64249	09/04/2015	US20150990 22	Demande d'examen (03/03/2015)

Les brevets n'ont pas encore été délivrés ni en France, ni à l'étranger. Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux.

- **Famille « Analogue de phytoecdysones » (famille n° 4)**

L'invention protégée par ces brevets couvre les produits dérivés de la 20- hydroxyecdysones et leur utilisation dans la préparation des médicaments.

Elle a été déposée par la Société, l'UPMC et Metabrain Research et va prochainement faire l'objet d'une extension PCT. Elle n'a pas encore été publiée.

La Société sera titulaire à la délivrance du brevet français d'une quote-part égale à 66% de la copropriété de ces brevets, les 33% restants étant détenus par l'UPMC (33%).

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	20/05/2014	FR1454538			Rapport de recherche publié (27/11/2015)

(II) Programme MACULIA

- **Famille « Photo-protection » (famille n° 5)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger la peau contre les effets du soleil.

La demande de brevet international (PCT) « composition alimentaire destinées à la protection solaire » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 0954354. Une demande divisionnaire française n° FR 1153996 a été déposée le 10 mai 2011 et est en attente de délivrance. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, l'Europe et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 75% de la copropriété de ces brevets, les 25% restants étant détenus par l'UPMC.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	25/06/2009	FR0954354	31/12/2010	FR2947173	Délivré (27/01/2012)
WO	25/06/2010	WO2010FR 51323	29/12/2010	WO2010149 942	
BR	25/06/2010	PI1010113-6			Attente d'examen
EP	25/06/2010	10745340.9	02/05/2012	EP2445476	Demande d'examen (24/01/2012)
FR (demande divisionnaire)	10/05/2011	FR1153996	05/08/2011	FR2955767	En attente de délivrance
US	25/06/2010	US2010133 80768	14/06/2012	US20121497 76	Délivré (14/10/2015)

Le brevet a été délivré aux Etats-Unis. Les demandes ont été publiées dans tous les autres pays sauf au Brésil et elles sont donc en cours d'examen par les offices nationaux. Il a été abandonné en Australie.

- **Famille « DMLA » (famille n° 6)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA.

La demande de brevet international (PCT) « utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 1154172. Une demande divisionnaire française n° FR 1361229 a été déposée le 17 novembre 2013 et est en attente de délivrance. La demande de brevet PCT a été étendue au Brésil, à l'Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	13/05/2011	FR1154172	16/11/2012	FR2975008	Délivré (07/03/2014)
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
WO	14/05/2012	WO2012FR00193	22/11/2012	WO2012156600	
FR (demande divisionnaire)	17/11/2013	FR1361229	18/04/2014	FR299677	En attente de délivrance
BR	14/05/2012	11 2013 029318-7			Attente d'examen
EP	14/05/2012	12728639.1	16/04/2014	EP2717891	Délivrance envisagée (02/10/2015)
JP	14/05/2012	JP20140510851	19/06/2014	JP2014514366	Examen en cours (14/05/2014)
US	14/05/2012	US201214117461	30/10/2014	US2014322371	Demande d'examen (17/11/2014)

Les brevets n'ont pas encore été délivrés à l'étranger. Ils ont tous été publiés sauf au Brésil et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux. . La délivrance est envisagée pour l'Europe.

- **Famille « épithélium rétinien » (famille n° 7)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la norbixine pour son utilisation dans le traitement de la DMLA.

Elle a été déposée par la Société, l'UPMC et Iris Pharma et fera l'objet d'une extension PCT. Elle est en cours d'examen avant publication.

La Société sera titulaire d'une quote-part égale à 66% de la copropriété de ces brevets, les 66% restants étant détenus par l'UPMC. La Société a acquis le 5 juin 2015 auprès d'Iris

Pharma, qui jusqu' alors détenait 33% de la propriété des brevets, la quote-part de celui-ci, pour porter sa quote-part de copropriété aux 66% mentionnés ci-dessus. Cet accord a été conclu sous condition résolutoire de l'admission de la Société à la cotation avant le 27 mai 2016 et l'absence d'exercice de son droit de préemption par l'UPMC, celui-ci ayant été purgé préalablement à l'enregistrement du Document de référence.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	30/04/2015	FR1553957			Déposé

- **Famille « 3-désoxhyanthocyanidines » (famille n° 8)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines, en particulier des 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement, la prévention et/ou la stabilisation de la DMLA et/ou de la maladie de Stargardt, la rétinopathie pigmentaire et/ou la rétinopathie diabétique.

Elle a été déposée par la Société et l'UPMC et fera l'objet d'une extension PCT. Elle est en cours d'examen avant publication.

La Société sera titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	27/05/2015	FR1554761			Déposé

c) Inventions en cours – savoir-faire

Dans le cadre du programme SARCOB, une nouvelle invention mise au point par la Société devrait être déposée sur l'année 2016.

11.2.3. Litiges

A ce jour aucun litige (en ce compris aucune procédure d'opposition sur les brevets) portant sur des droits de propriété intellectuelle n'a été dirigé par ou à l'encontre de la Société devant les tribunaux.

11.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE

11.3.1. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière

(I) Accord de consortium SARCOB

Le 22 novembre 2013, la Société a formalisé un accord de consortium prenant effet au 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 24 mois à compter de cette date d'effet et conclu avec Metabrain Research, l'UPMC, le CRNS, l'INSERM, l'AIM (Institut Association de Myologie) et l'INRA. Les brevets des familles 2, 3 e 4 ont été développés dans le cadre de cet accord de consortium. Cet accord est aujourd'hui expiré s'agissant des aspects recherche et collaboration, il reste en vigueur pour ce qui concerne les règles de dévolution des droits de propriété intellectuelle sur les résultats de la recherche, les modalités et conditions générales d'accès aux connaissances propres de chaque partie par les autres parties, et les modalités et conditions générales d'utilisation et d'exploitation des résultats de la recherche. Ces aspects sont développés au 11.3.2.

(II) Convention de prestations de services AIM

Un accord de prestation de services a été signé le 3 Juin 2015 entre la Société et AIM pour évaluer l'effet des produits Sarconeos et Bio103 dans des modèles de dégénérescence musculaire. Cet accord prévoit la réalisation d'une étude par AIM pour le compte de la Société et a fait l'objet d'un renouvellement par voie d'avenant signé des deux parties de sorte que son terme actuel est le 30 juin 2016. Au titre de cet accord, l'ensemble des résultats de l'étude reste la propriété exclusive de la Société. Par ailleurs, un second accord a été conclu entre les mêmes parties le 1^{er} février 2016 (avec effet au 4 janvier 2016), dans des termes similaires mais pour une étude complémentaire de celle objet du premier accord. Ce second accord expire également le 30 juin 2016, sauf renouvellement par voie d'avenant signé des deux parties.

(III) Accord de consortium MACULIA

Le 27 juillet 2012, la Société a conclu un accord de consortium avec l'UPMC et Iris Pharma en vue de la réalisation de recherches portant sur le traitement de la DMLA forme atrophique. La durée de cet accord est celle de la réalisation des tâches décrites dans l'accord, augmentée de 6 mois. Cet accord est aujourd'hui expiré s'agissant des aspects recherche et collaboration, il reste en vigueur pour ce qui concerne les règles de dévolution des droits de propriété intellectuelle sur les résultats de la recherche, les modalités et conditions générales d'accès aux connaissances propres de chaque partie par les autres parties, et les modalités et conditions générales d'utilisation et d'exploitation des résultats de la recherche. Ces aspects sont développés au 11.3.2.

(IV) Convention de collaboration MACULIA

Le 20 novembre 2014, la Société, l'UPMC, le CNRS et l'INSERM ont conclu une convention de collaboration qui fait suite (i) à la convention de recherche du 7 septembre 2010 entre les mêmes parties, et (ii) à l'accord de consortium du 27 juillet 2012 entre la Société, l'UPMC et Iris Pharma. Cette convention a une durée de 6 mois expirant le 1^{er} avril 2015. Un premier avenant de renouvellement pour une nouvelle durée de 6 mois prenant effet rétroactivement au 1^{er} avril 2015 et expirant le 30 septembre 2015 a été signé le 26 mai 2015. Un second avenant de renouvellement prenant effet rétroactivement au 1^{er} octobre 2015 a été signé le 16 février 2016 et expire le 31 décembre 2016. L'objet de cette convention de collaboration est de poursuivre les recherches entreprises dans le cadre des deux précédents accords. L'avenant conclu le 26 mai 2015 modifie également la rémunération versée par la Société à l'UPMC, le CNRS et l'INSERM pour prévoir le versement d'une somme forfaitaire à cinq chiffres dont un tiers est payable à la signature, le solde à l'échéance du contrat. L'accord contient également des dispositions relatives à la propriété des résultats de la recherche et l'exploitation de la propriété intellectuelle ainsi obtenue, qui sont décrits au 11.3.2.

Les accords décrits du (I) au (IV) ci-dessus sont des contrats importants de la Société relevant de la section 22 du présent Document de référence.

11.3.2. Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle

(I) Contrat d'exploitation et règlement de copropriété relatifs au brevet « syndrome métabolique »

Le 9 juillet 2008, la Société a conclu avec l'UPMC et le CNRS un règlement de copropriété et un contrat d'exploitation portant sur le brevet « syndrome métabolique » et le savoir-faire s'y rapportant. Ces contrats prévoient notamment le droit pour la Société, pour la durée de validité des brevets, d'exploiter de façon exclusive dans le monde entier, le brevet « syndrome métabolique » dans le domaine des aliments et des médicaments phytothérapeutiques pour le développement, la fabrication, la promotion, l'utilisation, la mise en œuvre, la distribution et la commercialisation de produits. Ce droit inclut la faculté pour la Société d'accorder des sous-licences partielles ou totales à des tiers dans le monde entier et dans le domaine défini, sans faculté pour ces tiers d'accorder eux-mêmes des sous-licences. S'agissant des dispositions relatives aux droits d'exploitation de la Société sur le brevet « syndrome métabolique » et le savoir-faire s'y rapportant, ce contrat a été résilié et remplacé par l'accord du 27 mai 2015 décrit au (II) ci-dessous. Il demeure applicable pour ce qui concerne les dispositions relatives à la copropriété.

(II) Accord de consortium SARCOB – Contrat d'exploitation SATT Lutech 1^{er} janvier 2016

L'accord du 22 novembre 2013 (paragraphe 11.3.1) prévoit notamment que les résultats communs découlant de la contribution inventive et/ou intellectuelle conjointe et indissociable d'au moins deux parties sont la copropriété des parties les ayant générés. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale.

. Elle a exercé le 13 avril 2015, pour les brevets de la famille 4, l'option exclusive et mondiale dont elle bénéficiait au titre de l'accord de consortium pour exploiter à des fins industrielles et commerciales les résultats communs dont la Société est copropriétaire dans le domaine de l'obésité, de la sarcopénie, du diabète et de l'obésité sarcopénique. Cet exercice avait ouvert une période de 12 mois au cours de laquelle les parties ont négocié les termes et conditions d'un contrat d'exploitation au terme duquel la Société bénéficie aujourd'hui d'une licence d'exploitation exclusive et mondiale.

Les négociations ont abouti à la conclusion le 27 mai 2015, d'un contrat entre la Société et SATT Lutech, agissant au nom et pour le compte de l'UPMC, le CNRS et l'INRA puis d'un contrat d'exploitation entre ces mêmes parties le 1^{er} janvier 2016. Ce contrat annule et remplace le précédent et est entré en vigueur rétroactivement le 27 mai 2015. Il pourra rester en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets. Il couvre non seulement les brevets de la famille 4 couverts par l'accord de consortium, mais couvre également les brevets des familles 1 (couverts par, le contrat d'exploitation décrit au paragraphe 11.3.2(I) ci-dessus) et des familles 2 et 3. La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société est la suivante : en premier lieu, l'année suivant la première commercialisation d'un produit et en tout état de cause au plus tard à compter de 2023, la Société versera un minimum garanti annuel qui viendra en déduction du montant des redevances effectivement due annuellement. A cet égard, s'agissant d'exploitation directe, le contrat prévoit une redevance annuelle à un chiffre basée sur les ventes nettes de produits, distinguant entre les ventes de produits nutraceutiques et des produits médicaments. S'agissant d'exploitation indirecte, il prévoit des redevances annuelles à deux chiffres, basées sur les revenus perçus de licenciés, distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres) et des produits médicaments (redevances à deux ou un chiffre) et (ii) la phase de développement de ces produits (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence.

(III) Accord de consortium MACULIA - Contrat d'exploitation SATT Lutech du 1^{er} Janvier 2016

L'accord du 27 juillet 2012 (paragraphe 11.3.1) prévoit que les parties copropriétaires des résultats communs découlant de la contribution inventive et/ou intellectuelle conjointe et indissociable d'au moins deux parties sont la copropriété des parties les ayant générées. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale. Les parties copropriétaires décident si leurs résultats communs doivent faire l'objet de brevets communs. L'accord de consortium prévoit d'ores et déjà qu'en cas d'exploitation par concession de licences/sous-licences à des tiers, la Société versera un pourcentage des sommes reçues.

La Société a négocié les termes et conditions d'un contrat d'exploitation couvrant non seulement les brevets de la famille 5 mais aussi ceux des familles 6, 7 et 8, aux termes duquel la Société bénéficiera d'une licence d'exploitation exclusive et mondiale. Les négociations ont abouti à la conclusion, le 28 mai 2015, d'un contrat entre la Société et SATT Lutech, agissant au nom et pour le compte de l'UPMC, le CNRS et l'INSERM, puis d'un contrat d'exploitation entre ces mêmes parties le 1^{er} janvier 2016. Ce contrat annule et remplace le précédent et est entré en vigueur rétroactivement le 28 mai 2015. La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société est la suivante : en premier lieu, l'année suivant la première commercialisation d'un produit nutraceutique et en tout état de cause au plus tard à compter de 2020, la Société versera un minimum garanti annuel. De même, la Société versera un minimum garanti en cas de commercialisation d'un produit médicament et en tout état de cause au plus tard à compter de 2026. Ces sommes viendront en déduction du montant des redevances effectivement due annuellement. S'agissant d'exploitation directe, le contrat

prévoit une redevance annuelle à un chiffre basée sur les ventes nettes de produits, distinguant entre les ventes de produits nutraceutiques et des produits médicaments. S'agissant d'exploitation indirecte, il prévoit également des redevances annuelles à deux chiffres, basées sur les revenus perçus des licenciés, distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres) et des produits médicaments (redevances à deux ou un chiffre) et (ii) la phase de développement de ces produits (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence.

(IV) Convention de collaboration MACULIA

La convention de collaboration du 20 novembre 2014 (paragraphe 11.3.1) stipule que les parties sont copropriétaires de plein droit, à parts égales, des résultats. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale.

La Société bénéficie d'une option exclusive et mondiale pour exploiter à des fins industrielles et commerciales les résultats communs dans le domaine du traitement pour les pathologies rétinienues étudiées dans le cadre de la convention, en particulier la DMLA, la *maladie de Stargardt* et les *rétinopathies* pigmentaires, exerçable pendant la durée de l'accord de consortium et pendant les 6 mois suivants son terme ou sa résiliation. Cette option n'a pas à ce stade été levée par la Société, les recherches menées dans le cadre de l'exécution de la convention de collaboration étant toujours en cours et n'ayant à ce stade pas fait l'objet de dépôt de brevets dans les six (6) mois de la fin de la recherche.

(V) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille 5 « Photo-protection »

Le 10 novembre 2014, la Société et l'UPMC ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille 3 « Photo-protection ». En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive des brevets dans le domaine des aliments et des médicaments pour leur utilisation humaine et animale, devant être formalisée dans le cadre d'un contrat d'exploitation à conclure. Le contrat entre la Société et SATT Lutec du 27 mai 2015, décrit au paragraphe 11.3.2 (III), constitue l'accord conclu en application du règlement.

Les accords décrits du (I) au (V) ci-dessus sont des contrats importants de la Société relevant de la section 22 du présent Document de référence.

11.4. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE

11.4.1. Les Marques

La Société prête une attention particulière à la gestion de son portefeuille de marques. Aux fins d'information du public et pour la protection de ses droits, elle fait apposer le signe « ® » sur ses marques enregistrées.

La marque « Biophyta » a été rachetée à titre préventif, suite à une procédure d'opposition émanant d'une société tiers.

A ce jour, les demandes de marques brésiliennes ont toute fait l'objet d'un rejet à part la marque BIOPHYTIS n° 830135081 en classe 29 qui est en attente de la décision de délivrance.

La marque BIOPHYTIS n° 830135090 en classe 29 est enregistrée mais fait l'objet d'une action en nullité en cours de traitement.

La Société n'a connaissance d'aucun autre litige relatif aux marques ou de procédure d'opposition à l'encontre d'une marque et de manière générale sa propriété intellectuelle ne fait l'objet d'aucune contestation.

Au total, la Société détient les 22 marques ou demandes de marque suivantes :

- Marques françaises :

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	05/06/2012	12 3 924 876	30/06/2022	5 29 30
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	06/04/2009	09 3 642 120	30/04/2019	3
AROLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	17/10/2008	08 3 605 575	31/10/2018	3 5 29 30 32
	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 077	31/10/2018	3 5 29 30 32 42
QUINOLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 074	31/10/2018	3 5 29 30 32
MONOLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 081	31/10/2018	3 5 29 30 32
BIXILIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 082	31/10/2018	3 5 29 30 32
ATIBAIA	Institut Biophytis	Enregistrée	27/11/2007	07 3 539 980	30/11/2017	5 29 30 32 42
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	27/03/2006	06 3 420 081	30/11/2017	5 29 30 32 42
SARCONEOS	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 449	26/02/2016	3 5 42
MACUNEOS	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 454	26/02/2016	3 5 42

- Marques communautaires⁸⁵:

Marque	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
ATIBAIA	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 07 3 539980 du 27/11/2007	04/04/2008	6810816	04/04/2018	5 29 30 32 42
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 06 3 420081 du 27/03/2006	26/09/2006	5337159	20/09/2016	5 29 30 32 42
BIOPHYTA	Institut Biophytis	Renouvelée		12/06/2003	3233376	12/06/2013 12/06/2023	3 5 29 30 31

- Marques Internationales désignant l'Union Européenne, les Etats Unis et la Chine :

Marque	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	WO	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 09 3 642 120 du 06/04/2009	10/09/2009	1032737	10/09/2019	3 5 29 30 32 42
	WO/UE	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/USA	Institut Biophytis	Enregistrée			Serial # 79080361 Reg # 3892827		
	WO/CN	Institut Biophytis	Enregistrée					
QUINOLIA	WO	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 08 3 604 074 du 10/10/2008	10/04/2009	1010571		3 5 29 30 32 42
	WO/UE	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/US	Institut Biophytis	Enregistrée			Serial # 79071950 Reg # 3814749		

⁸⁵ UE : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, Chypre, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, la Lettonie, le Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie et la Suède

Marque	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
	WO/CN	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/JP	Institut Biophytis	Annulée					

- Marques nationales brésiliennes

Le Brésil est un pays à classification unique qui nécessite un dépôt par classe désignée.

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée / Action en nullité en cours	22/04/2009	830135090	22/11/2021	29
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135081		30

Dans la plupart des pays - dont les Etats Unis et l'Union Européenne - ces marques ont pu être modifiées car la dénomination commerciale des produits pharmaceutiques fait l'objet d'une approbation préalable par les autorités compétentes.

11.4.2. Les Noms de domaine

La Société a déposé le(s) nom(s) de domaine suivants :

- biophytis.com ;
- biophytis.net ;
- biophytis.org ;
- biophytis.fr ; et
- institut-biophytis.com

Ces noms de domaine ont été renouvelés jusqu'en mars 2016.

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Mars 2016 : L'AFMPS (autorité réglementaire belge) a donné un avis favorable sur le plan de développement clinique et réglementaire concernant l'étude clinique de phase 2b de *Sarconeos* dans le traitement de l'obésité sarcopénique. L'étude sera conduite par l'organisme de recherche belge SGS Life Science.

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

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Un résumé des principales dispositions des statuts de la Société et du règlement intérieur relatif aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « *Acte constitutif et statuts* » et 16.3 « *Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise* » du présent document de référence.

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Mandat/ Fonction exercé dans la Société	Date de Nomination	Année de renouvellement/ Date d'expiration du mandat	Durée du mandat
Stanislas VEILLET	Président-Directeur Général	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS (Président) :</u> Statuts constitutifs du 15 septembre 2006 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité de Président – Directeur Général) :</u> Conseil d'administration du 22 Mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Jean-Gérard GALVEZ	Administrateur indépendant	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS :</u> Assemblée générale du 11 juin 2009 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Micheline KERGOAT	Administrateur	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS :</u> Assemblée générale du 8 avril 2015 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Nadine COULM	Administrateur indépendant	<u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Mandat/ Fonction exercé dans la Société	Date de Nomination	Année de renouvellement/ Date d'expiration du mandat	Durée du mandat
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Administrateur indépendant	1 ^{ère} nomination sous forme de SA : Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 ans.

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

Le Président-Directeur Général est nommé pour la durée de son mandat d'administrateur, soit 3 ans, à savoir jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle à réunir en 2018 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice à clore le 31 décembre 2017.

Les adresses professionnelles des administrateurs sont les suivantes :

- Stanislas VEILLET : 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris ;
- Jean-Gérard GALVEZ : 375 avenue du Pilon de Saint Clair, 83980 Le Lavandou ;
- Micheline KERGOAT : METABRAIN RESEARCH, 4 avenue de Président François Mitterrand, 91380 Chilly Mazarin ;
- Nadine COULM : 12 rue Paul Hervieu, 75015 Paris ;
- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH : 25, rue du Montparnasse, 75006 Paris.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires ;

n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

14.1.2. Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société
Stanislas VEILLET	Président	Biophytis Inc.
Jean-Gérard GALVEZ	Président du Conseil d'Administration Administrateur Administrateur Administrateur Président du Conseil de surveillance	Implanet SA Polaris SA Echosens SA Personal MedSystem Gmbh Exotec Solutions
Micheline KERGOAT	Néant	Néant
Nadine COULM	Néant	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Président du Conseil d'Administration Président Directeur Général	Guerbet SA Hellebore SAS

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Stanislas VEILLET	Néant	Néant
Jean-Gérard GALVEZ	Président du Conseil de Surveillance Administrateur Président Directeur Général	Ceprodi SA Ceprodi SA Columbus Café SA Fastbooking Sas
Micheline KERGOAT	NA	NA
Nadine COULM	Administratrice	Femmes Business Angels
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Gérant	J Immo



Stanislas VEILLET, Président du Conseil d'administration et Directeur Général de Biophytis

Docteur en Génétique, diplômé d'AgroParisTech, Stanislas VEILLET a débuté sa carrière au Brésil comme attaché de recherche au sein du CIRAD avant de soutenir une thèse en Génétique. Il ensuite a rejoint le groupe Cargill, où il a dirigé un laboratoire de biotechnologie, puis Pharmacia-Monsanto pour développer une plateforme d'analyse du génome à haut débit. Intéressé par l'émergence du secteur des « Alicaments », il a pris la direction du département des Sciences de la Vie du Groupe Danone, développant plusieurs produits pour prévenir les maladies cardiovasculaires (Danacol, Danaten).

Porté par une forte motivation entrepreneuriale, il co-fonde avec René LAFONT Biophytis en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge. Il est auteur d'une dizaine de brevets.



Jean-Gérard GALVEZ, Administrateur de Biophytis

Jean-Gérard GALVEZ a plus de 30 ans d'expérience en management d'entreprises High-Tech et Science de la Vie, carrière effectuée pour une large partie aux Etats-Unis. Après quelques années comme ingénieur chez Dupont de Nemours et une douzaine d'années dans de grands groupes informatiques américains (Control Data, BancTec), dans lesquels il a été Président de filiales et Vice-Président International, Jean-Gérard rejoint ActivCard en 1995, une start-up d'origine française, comme Président et CEO. La société conçoit et commercialise des solutions de sécurité et d'authentification sur Internet. La société est délocalisée dans la Silicon Valley et introduite au Nasdaq en 2000, levant 300 millions de dollars sur une capitalisation boursière de 2 milliards de dollars. Jean-Gérard GALVEZ a été également l'un des administrateurs de la société OKYZ, start-up française, spécialisée dans les technologies 3D. La société a été vendue à Adobe en 2005. Depuis son retour en France en 2006, Jean-Gérard siège aux conseils d'administration de

plusieurs sociétés et intervient régulièrement comme conseil dans des opérations de haut de bilan ou de restructuration Jean-Gérard GALVEZ est ingénieur diplômé de l'Institut National Polytechnique de Nancy (génie chimique), possède un DEA de gestion (INP Nancy) et un MBA passé dans le cadre du Stanford Executive Program (Californie).



Micheline KERGOAT, Administrateur de Biophytis

Docteur en Nutrition Humaine et en Sciences Naturelles, Micheline KERGOAT a débuté sa carrière au sein du laboratoire JANSSEN à Aubervilliers, où elle a étudié les effets anti-diabétiques d'extraits de plantes. Elle rejoint ensuite le centre de recherche sur le diabète de Merck-Serono à Chilly-Mazarin, où elle était responsable des études sur les organes isolés, en particulier le pancréas. Elle co-fonde Metabrain, dont elle est Directrice Scientifique, lorsqu'en 2009 Merck-Serono se désengage du diabète. Elle est auteur de 45 publications originales et d'une vingtaine de brevets.



Nadine COULM, Administrateur de Biophytis

Diplômée de HEC, Nadine COULM (52 ans) a commencé sa carrière à la Banque Paribas.

En 1988, elle est entrée dans le groupe Danone, où elle a été successivement responsable de la salle des marchés, trésorier international, directrice du contrôle de gestion achats, directeur financier de division et, à partir de 2002, directrice des relations investisseurs.

En 2006, elle est nommée directrice de la communication financière du groupe Casino.

En janvier 2013, elle rejoint le groupe Fnac en tant que directrice relations investisseurs et financement afin de piloter l'introduction en Bourse.

Elle est par ailleurs membre du réseau Femmes Business Angels depuis septembre 2012 et a été nommée administratrice en juin 2014.



**Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH,
Administrateur de Biophytis**

Diplômée de HEC, Marie-Claire Janailhac-Fritsch débute sa carrière dans l'industrie pharmaceutique au Laboratoire **EURORGA**. Elle rejoint en 1980 le service marketing de **SMITH KLINE** : elle y est notamment en charge de Tagamet, alors 1^{er} médicament en vente en valeur dans le monde.

En 1987, elle crée **IRIS, Institut de Recherche et d'Innovation Scientifiques**, spécialisée dans les études de sécurité et d'efficacité au service des centres de recherche des sociétés cosmétiques. Au sein de cette entité, la création du Centre de Cosmétovigilance IRIS, l'amène à constituer un réseau exclusif de 500 dermatologues/allergologues couvrant l'Europe entière. En 1992, elle crée **LANATECH, laboratoire Nature et Technique** spécialisée dans la conception et la commercialisation d'ingrédients actifs pour les produits cosmétiques. Elle cède ces deux sociétés en 2013 à **ATRIUM BIOTECHNOLOGIES**.

Elle est Présidente des Amis du Théâtre du Châtelet. En charge du fund raising en France et à l'étranger. Elle a aussi créé l'association des American Friends à New York ainsi que les Japanese Friends à Tokyo. Elle est membre du jury français des prix japonais Praemium Imperiale, équivalents des prix Nobel pour les arts, décernés chaque année par l'Empereur du Japon à Tokyo dans 5 catégories : peinture, sculpture, architecture, musique, théâtre & cinéma. Elle est membre de l'IFA (Institut Français des Administrateurs).

Depuis 2011, elle est administrateur indépendant de la société GUERBET et depuis septembre 2013 **Présidente du conseil d'administration du groupe GUERBET**, seul groupe pharmaceutique purement dédié à l'imagerie médicale sur le marché mondial, cotée sur le marché NYSE Euronext Paris compartiment B.

14.1.4. Direction de BIOPHYTIS BRESIL

La direction de BIOPHYTIS BRESIL est exclusivement exercée par M. Wagner Clayton CORREA (gérant) dont le mandat est à durée indéterminée. Le gérant a tous pouvoirs de représenter BIOPHYTIS BRESIL dans ses rapports avec les tiers dans la limite de son objet social, à l'exception de certaines décisions spécifiques qui requièrent l'approbation des associés. BIOPHYTIS BRESIL n'a pas d'autres organes de gestion, administration ou surveillance.

14.1.5. Direction de BIOPHYTIS INC.

La direction de BIOPHYTIS INC. est exclusivement exercée par Monsieur Stanislas VEILLET (Président).

14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, l'administrateur Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, également associé de la société H.M CONSEILS et les administrateurs Madame Nadine COULM et Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

L'administrateur Madame Micheline KERGOAT est salariée de la société METABRAIN RESEARCH, actionnaire de la Société, laquelle a conclu un contrat de prestations de recherches (prenant effet le 1er août 2015 pour une durée de douze mois) dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement (se référer au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence).

Il est précisé que lors du conseil d'administration ayant autorisé la conclusion de ce contrat entre la société METABRAIN RESEARCH et la Société, l'administrateur Madame Micheline KERGOAT s'est abstenue.

En dehors de ces éléments, à la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Comité d'audit ou du Comité de rémunérations et de gouvernance et l'intérêt de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe à ce jour aucun pacte ou accord quelconque conclu entre les principaux actionnaires de la Société en vertu duquel un mandataire social serait sélectionné en tant que membre d'un organe d'administration ou de direction ou en tant que membre de la direction générale de cette dernière.

14.3. ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1.1 « *Composition du Conseil d'administration* » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société, autre que celle résultant des engagements de conservation consentis envers INVEST SECURITIES (en sa qualité de Chef de File et de Teneur de Livre) lors de l'admission des actions de la Société à la cotation sur le marché Alternext Paris.

Monsieur Stanislas VEILLET et la société H.M CONSEILS se sont en effet engagés à ne pas, sans l'accord préalable d'INVEST SECURITIES, directement ou indirectement, offrir, nantir, prêter, céder ou promettre de céder, acquérir une option ou un droit de céder ou autrement transférer ou disposer à quelque titre que ce soit, directement ou indirectement, des actions de la Société ou les valeurs mobilières, donnant droit, immédiatement ou à terme, à des actions de la Société qu'ils détiennent, jusqu'à l'expiration d'une durée de 24 mois suivant la date de première cotation des actions de la Société sur Alternext Paris, soit jusqu'au 13 juillet 2017 inclus.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

L'information du présent chapitre est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF. Les tableaux figurant dans la recommandation AMF n°2014-14 sont présentés ci-dessous.

Tableau N°1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des valeurs mobilières attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2015	Exercice 2014
Monsieur Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	161 311 €	93 223 €
Valorisation des rémunérations pluri-annuelles	Néant	Néant
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice	58.500 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ , donnant droit à 58.500 actions et 198.800 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donnant droit à 198.800 actions Valorisation totale : 1.253.863 euros	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant
Total	1.415.174 €	93 223 €

Lors de sa réunion en date du 22 mai 2015, le Conseil d'administration a décidé, qu'à compter de sa désignation en qualité de membre du Conseil d'administration et de nomination en qualité de Président – Directeur Général (i.e. à compter du 21 mai 2015), Monsieur Stanislas VEILLET percevra au titre de son mandat de Président – Directeur Général, une rémunération annuelle brute de 85 280 euros.

Lors de ses réunions en date du 5 juin 2015 et du 23 septembre 2015, après avis du Comité de Rémunérations et de gouvernance, le Conseil d'administration a par ailleurs décidé, qu'en cas de succès de l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext Paris, il conviendrait de revoir la rémunération de Monsieur Stanislas VEILLET au titre de ses fonctions de Directeur Général.

Ainsi, depuis l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext Paris, Monsieur Stanislas VEILLET perçoit :

- (i) une rémunération brute annuelle fixe de 150.000 euros payable sur douze (12) mois et (ii) une rémunération annuelle variable pouvant aller jusqu'à 50.000 euros, payable dans les deux (2) mois de la clôture de l'exercice social concerné, et fonction de l'atteinte d'objectifs annuels basés (a) sur le renforcement des équipes, (b) sur le renforcement des fonds propres, (c) sur

l'obtention d'un avis favorable d'un dossier relatif à une étude clinique et enfin (d) sur la constitution d'une filiale aux Etats-Unis (BIOPHYTIS INC.) dans certaines conditions ;

- (ii) une indemnité en cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation) correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation.

Il peut prétendre au remboursement des frais exposés dans le cadre de l'accomplissement de son mandat de Président – Directeur Général.

Il est rappelé que Monsieur Stanislas VEILLET s'est vu attribuer :

- par l'Assemblée Générale du 22 mai 2015, 58.500 BSPCE₁₋₂₀₁₅ dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence. Chacun des 58.500 BSPCE₁₋₂₀₁₅ donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription égal à 2,06 euros (soit avec une prime de 1,86 euro par action ordinaire) ;
- par le Conseil d'administration du 23 septembre 2015, faisant usage de la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015, 198.800 BSPCE₂₋₂₀₁₅ dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence. Chacun des 198.800 BSPCE₂₋₂₀₁₅ donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription égal à 10,70 euros (soit avec une prime de 10,50 euros par action ordinaire).

Monsieur Stanislas VEILLET bénéficie par ailleurs d'un contrat d'assurance chômage privée « GSC », dont le coût est pris en charge par la Société en tant qu'avantage en nature.

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

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2015 et 2014 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur Stanislas VEILLET – Président – Directeur Général (depuis le 22 mai 2015)				
Rémunération fixe	117 640 €	138 961 € ⁽³⁾	85 281 €	63 960 € ⁽³⁾
Rémunération variable annuelle	35 000 €	0 €	NA	NA
Rémunération variable pluriannuelle	NA	NA	NA	NA
Rémunération exceptionnelle	NA	NA	NA	NA
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature ⁽⁴⁾	8 671 €	10 656 € ⁽⁵⁾	7 942 €	5 957 € ⁽⁵⁾
Total	161 311 €	149 617 €	93 223 €	69 917 €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

(3) Les rémunérations dues à Stanislas VEILLET au titre des mois d'octobre, novembre et décembre 2014 ont été versées en 2015.

(4) Le Président-Directeur Général bénéficie d'une assurance assurance-chômage privée « GSC » en cas de perte de son mandat social : le paiement par la Société des cotisations dues au titre de cette assurance s'analyse comme un avantage en nature soumis à charges et cotisations de sécurité sociale.

(5) Les avantages en nature dus à Stanislas VEILLET au titre des mois d'octobre, novembre et décembre 2014 ont été versés en 2015.

Tableau N°3 : Jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants ⁽¹⁾	Montants versés au cours de l'exercice 2015	Montants versés au cours de l'exercice 2014
Jean-Gérard GALVEZ		
Jetons de présence	Néant ⁽²⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Micheline KERGOAT		
Jetons de présence	Néant ⁽³⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Nadine COULM		
Jetons de présence	Néant ⁽⁴⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH		
Jetons de présence	Néant ⁽⁵⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant

(1) Il est précisé que les précédents administrateurs, qui ne sont plus mandataires sociaux à la date du présent document de référence, n'ont pas perçu de jetons de présence ni d'autres rémunérations au cours des exercices 2014 et 2015.

(2) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2015.

(3) Il est précisé que Micheline KERGOAT est salariée et administrateur de Metabrain Research, actionnaire de la Société, ayant conclu un contrat de prestations de recherches, telle que décrite au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence et visée en tant que convention réglementée par le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice social clos le 31 décembre 2015 (paragraphe 19.3 du présent document de référence).

(4) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2015.

(5) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2015.

Tableau N°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA attribués durant les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2014 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toutes les sociétés du groupe

Dirigeants mandataires sociaux	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des BSPCE/BSA selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSPCE /BSA attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Stanislas VEILLET Président - Directeur général Ex-Président de la Société (sous forme de SAS jusqu'au 22 mai 2015)						
2015	BSPCE ₁ - 2015 attribués le 22 mai 2015	BSPCE ₁ -2015	39.195 €	58.500	2,06 €	A tout moment depuis le 13 juillet 2015 (admission sur Alternext) et jusqu'au 22 mai 2019
	BSPCE ₂ - 2015 attribués le 23 septembre 2015	BSPCE ₂ -2015	1.214.668 €	198.800	10,70 €	Exercibles à concurrence (i) de 33,33% entre le 23 septembre 2015 et le 23 septembre 2016, (ii) de 66,66%, entre le 23 septembre 2016 et le septembre 2017 et (iii) en totalité, à compter du 23 septembre 2017 jusqu'au 23 septembre 2019
2014	Néant	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Les termes et conditions des différentes valeurs mobilières sont plus amplement détaillés au paragraphe 21.1.5 du présent Document de référence.

Tableau N°5 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA levés durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant

Tableau N°6 : Actions attribuées gratuitement durant les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2014 à chaque mandataire social

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant

Tableau n°8 : Historique des attributions d'options de souscriptions ou d'achat d'actions, de BSPCE ou de BSA – Information sur les BSPCE/BSA

Information sur les BSPCE/BSA en cours de validité émis en faveur des mandataires sociaux			
	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA ₂₀₁₅
Date de l'assemblée	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015
Date du conseil d'administration	N/A	23 septembre 2015	4 août 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites, dont le nombre pouvant être souscrit par :	58.500 (1 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action)	198.800 (1 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action)	54.000 (1 BSA ₂₀₁₅ donne droit à 1 action)
Le Président-Directeur Général - M. Stanislas VEILLET	58 500	198.800	N/A
L'administrateur – Monsieur Jean-Gérard GALVEZ	N/A	N/A	18.000
L'administrateur – Mme Micheline KERGOAT	N/A	N/A	N/A
L'administrateur – Mme Nadine COULM	N/A	N/A	18.000

L'administrateur – Mme Marie-Claire JANAILHAC- FRITSCH	N/A	N/A	18.000 (dont 12.000 en vigueur à ce jour)
Point de départ d'exercice	22 mai 2015	23 septembre 2015	Date de la souscription
Date d'expiration	22 mai 2019	23 septembre 2019	Au plus tard 4 ans à compter de la date de souscription
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 euros	10,70 €	8,40 €
Modalités d'exercice	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE ₁₋₂₀₁₅ que si, à la Date d'Exercice, il(s) est (sont) salarié(s) de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE ₂₋₂₀₁₅ que si, à la Date d'Exercice, il(s) est (sont) salarié(s) de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés	N/A
Nombre d'actions souscrites à ce jour	0	0	6.000
Nombre cumulé de BSPCE ₂₀₁₅ ou BSA ₂₀₁₅ annulés	0	0	0
BSPCE ₂₀₁₅ ou BSA ₂₀₁₅ restant en fin d'exercice	58.500	198.800	48.000

Les attributions de BSPCE/BSA aux dirigeants mandataires sociaux sont détaillées également au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

Tableau N°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA et autres titres consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options ou bons levés par ces derniers au cours des exercices 2014 et 2015

Options consenties aux dix premiers salariés <u>non mandataires sociaux</u> attributaires et BSPCE/BSA exercés par ces derniers	Nombre total de BSPCE/BSA attribués / d'actions souscrites	Prix moyen pondéré	2014	2015
Options, BSPCE, BSA et autres instruments financiers consenti(e)s par la Société aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires de la Société (information globale)	381.900	7,61 €	Néant	136.500 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ (AG du 22 mai 2015) 225.400 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ (AG du 27 mai 2015 et CA du 23 septembre 2015) 20.000 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ (AG du 27 mai 2015 et CA du 4 décembre 2015)
Options, BSPCE, BSA et autres instruments financiers détenu(e)s sur la Société, levées par les dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires de la Société (information globale)	Néant	NA	Néant	Néant

Tableau N°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Néant

Tableau N°11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Date de début de mandat Date de fin de mandat	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire	Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction	Indemnités relatives à une clause de non-concurrence
Stanislas VEILLET (Président-Directeur Général (sous forme de SA))	Début : 22 mai 2015 Fin : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	Non	Non	Oui, pour les cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation), cette indemnité correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation	Non

BIOPHYTIS BRESIL

M. Wagner Clayton CORREA, gérant de BIOPHYTIS BRESIL, ne perçoit plus aucune rémunération.

BIOPHYTIS INC.

Monsieur Stanislas VEILLET ne perçoit aucune rémunération en sa qualité de Président de BIOPHYTIS INC.

15.2. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par BIOPHYTIS BRESIL aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit du Gérant de BIOPHYTIS BRESIL.

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par BIOPHYTIS Inc. aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit du Président de BIOPHYTIS Inc.

15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

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

Titulaires des BSPCE (mandataires sociaux et dirigeants)	BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués lors de l'Assemblée Générale du 22 mai 2015	BSPCE₂₋₂₀₁₅ attribués lors du Conseil d'administration du 23 septembre 2015 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015)	BSA₂₀₁₅ attribués lors du Conseil d'administration du 4 août 2015 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015)
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	58.500	198.800	N/A
Jean-Gérard GALVEZ Administrateur	N/A	N/A	18.000
Nadine COULM Administrateur	N/A	N/A	18.000
Marie-Claire JANAILHAC- FRITSCH Administrateur	N/A	N/A	18.000
TOTAL	58.500	198.800	54.000

Une description détaillée des caractéristiques des BSPCE₂₋₂₀₁₅ et des BSA₂₀₁₅ mentionnés ci-dessus figure au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

A la date du présent document de référence, (i) l'exercice de chaque BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués le 22 mai 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 2,06 € et (ii) l'exercice de chaque BSPCE₂₋₂₀₁₅ attribués le 23 septembre 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 euro au prix de souscription de 10,70 €.

A la date du présent document de référence, l'exercice de chaque BSA₂₀₁₅ attribués le 4 août 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 8,40 €.

15.4. ELEMENTS DE REMUNERATION ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE

Conformément aux dispositions statutaires, Monsieur Stanislas VEILLET est susceptible d'être révoqué librement de ses fonctions de Président - Directeur général par le Conseil d'administration de la Société.

Monsieur Stanislas VEILLET perçoit une indemnité en cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation) correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation.

Monsieur Stanislas VEILLET bénéficie d'un contrat d'assurance chômage privée « GSC », dont le coût est pris en charge par la Société en tant qu'avantage en nature.

15.5. PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS

Néant.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration. La composition détaillée du Conseil d'administration figure au paragraphe 14.1 « *Dirigeants et administrateurs* ».

Le Conseil d'administration a opté lors de la transformation effective de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme, le 22 mai 2015, pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

Monsieur Stanislas VEILLET est Président – Directeur Général de la Société depuis le 22 mai 2015 (étant précisé qu'il était Président de la Société sous forme de société par actions simplifiée depuis sa création le 15 septembre 2006).

La Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Stanislas VEILLET.

16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE

Aucun contrat ne lie les dirigeants à la Société à la date du présent document de référence.

Micheline KERGOAT, administrateur de la Société, est également salariée et administrateur de Metabrain Research, actionnaire de la Société, laquelle a conclu un contrat de prestations de recherches (prenant effet le 1er août 2015 pour une durée de douze mois) dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement (se référer au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence). Cette convention est une convention réglementée visée par le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice social clos le 31 décembre 2015 (paragraphe 19.3 du présent document de référence).

16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.3.1. Conseil d'administration

- **Fonctionnement du Conseil d'administration :**

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'administration font l'objet des développements présentés au chapitre 14 du présent document de référence.

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité et en fonction de leur assiduité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, qui est répartie librement entre les administrateurs par le Conseil d'administration.

Le règlement intérieur a été adopté par le Conseil d'administration du 22 mai 2015 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du Conseil d'administration, les principes de conduite, les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société en complément des dispositions légales et statutaires applicables.

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

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

Conformément à la recommandation 7 du code Middledenext, le règlement intérieur de la Société prévoit également une obligation absolue de confidentialité et une obligation de respect du secret des délibérations pour les membres du Conseil d'administration.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Monsieur Jean Gérard GALVEZ, de Madame Nadine COULM et de Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, de trois administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites telles qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF, à savoir :

1. ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
2. ne pas être client, fournisseur, ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
3. ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
4. ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
5. ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

• **Fonctionnement de la Direction Générale :**

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

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société, sous réserve des limitations de pouvoirs prévues au Règlement Intérieur arrêté par le Conseil d'administration en date du 22 mai 2015.

16.3.2. Comités spécialisés

Le Conseil d'administration pourra constituer des comités dont il fixera la composition et les attributions et, le cas échéant, la rémunération de ses membres.

Chaque comité a un rôle d'étude, d'analyse et de conseil sur certaines délibérations du conseil relevant de sa compétence. Il a également pour rôle d'étudier les sujets et/ou projets que le Conseil ou son Président renvoient à son examen. Il n'a pas de pouvoir de décision. Il émet, dans son domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon le

cas. Il a un pouvoir consultatif et agit sous l'autorité du conseil d'administration dont il est l'émanation et à qui il rend compte.

La Société dispose d'un Comité de Rémunérations et de Gouvernance mis en place le 23 septembre 2015 et d'un Comité d'Audit mis en place le 4 décembre 2015.

16.3.3. Comité d'Audit

Le Comité d'audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins 4 fois par an, dont 2 fois avant la réunion du Conseil d'administration arrêtant les comptes annuels et les comptes semestriels de la Société, sur convocation de son Président.

- **Composition**

Le Comité d'audit est composé de 2 membres au moins désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité d'audit peuvent être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société, étant toutefois précisé que le Comité d'audit est composé, dans la mesure du possible, de deux tiers de membres indépendants et doit, en tout état de cause, comprendre au moins un administrateur indépendant.

Le Président du Comité d'audit est désigné par le Conseil d'administration de la Société pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité d'audit est de trois (3) ans prenant fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes.

Le mandat des membres du Comité d'audit est renouvelable.

Le Comité d'audit se compose, depuis le 4 décembre 2015, de :

- Nadine COULM, Président du Comité d'audit, également administrateur de la Société ;
- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, également administrateur et Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance de la Société.

- **Attributions**

Le Comité d'audit est chargé d'assister le Conseil d'administration à :

- veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la qualité et à la pertinence de l'information financière fournie ;
- évaluer l'existence et la pertinence des procédures de contrôle financier et d'audit interne ;
- apprécier la pertinence de la politique comptable de la Société ;

- examiner les comptes sociaux de la Société ainsi que l'information délivrée avant leur présentation au Conseil d'administration ;
- examiner les changements et adaptations des principes et règles comptables utilisés dans le cadre de l'établissement des comptes sociaux ainsi que leur pertinence ;
- examiner les candidats proposés aux fonctions de commissaire aux comptes titulaire ou commissaire aux comptes suppléant, voire proposer la désignation des commissaires aux comptes ;
- s'assurer de l'indépendance et de la compétence des commissaires aux comptes et veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan.

A ce titre, le Comité d'audit émet des avis, propositions et recommandations au Conseil d'administration et lui rend régulièrement compte de ses travaux.

• **Fonctionnement**

Le Comité d'audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins 2 fois par an avant la réunion du Conseil d'administration arrêtant les comptes annuels et les comptes semestriels de la Société, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de 5 jours sauf urgence. Le Comité d'audit peut également être convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité d'audit sont présents ou représentés, les réunions pourront se tenir sans préavis.

Le Comité d'audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté. Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse où le Comité d'audit ne serait composé que de deux (2) membres, le Comité d'audit ne délibèrera valablement que si les deux (2) membres en question sont présents ou participent par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou sont représentés.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité d'audit dans la limite de deux mandats de représentation par membre.

Le Comité d'audit rend compte de sa mission au Conseil d'administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communique également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

16.3.4. Comité Scientifique

En complément de ses propres équipes de recherche et développement, Biophytis s'est entourée d'un comité scientifique et clinique composé de 7 membres à la date du présent

document de référence (non encore officiellement nommés conformément au règlement intérieur), dont des scientifiques renommés.

Ce panel d'experts assure une veille scientifique et est consulté de manière ponctuelle sur des sujets relevant de leur compétence.

Leur apport constitue un atout certain pour la Société en ce qu'ils opèrent notamment une veille permettant d'identifier les avancées technologiques susceptibles d'intéresser la Société.

Le comité scientifique et clinique se compose de :

- Professeur Jean MARIANI, Praticien hospitalier à l'hôpital Charles Foix, Directeur de l'Institut de la Longévité Charles Foix ;
- Professeur José-Alain SAHEL, Médecin ophtalmologiste, Directeur de l'Institut de la Vision ;
- Professeur René LAFONT, Professeur émérite à l'UPMC, Directeur scientifique de Biophytis ;
- Professeur Philippe GUILLET, Docteur en médecine, Gériatre (UPMC – Paris VI) ;
- Professeur Ivana KIM, Professeure à la Harvard Medical School, Directrice d'Unité au Massachusetts Eye and Ear, Co-directrice du département d'Ophtalmologie de la Harvard Medical School et directrice de l'Unité Dégénération Maculaire au Massachusetts Eye and Ear ;
- Professeur Roger A. FIELDING, Professeur à la Friedman School of Nutrition Science and Policy et à la Harvard Medical School ; Directeur des Etudes Humaines au Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging.

Il est prévu que le prochain conseil d'administration de la Société mette en place le Comité Scientifique et nomme ses membres conformément au Règlement Intérieur de la Société.

16.3.5. Comité de Rémunérations et de Gouvernance

- ***Composition***

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance est composé de deux (2) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance peuvent être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société, étant toutefois précisé que le Comité de Rémunérations et de Gouvernance doit au moins comprendre un administrateur indépendant.

Aucun membre du Conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

Le Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est désigné par le Conseil d'administration de la Société pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est de trois (3) ans prenant fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes.

Le mandat des membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est renouvelable.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance se compose, depuis le 23 septembre 2015, de :

- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance, également administrateur et membre du Comité d'audit de la Société ;
- Jean-Gérard GALVEZ, également administrateur de la Société.

- **Attributions**

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

- de présenter des recommandations au Conseil d'administration (i) en matière de rémunérations (fixe et variable) des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, et notamment contribuer à l'examen des modes de rémunération, de fixations des objectifs et des bonus sur objectifs et d'incitation des mandataires sociaux ; (ii) sur le recrutement, la formation, le perfectionnement, le maintien en poste des salariés par des programmes de rémunérations ; et (iii) sur la politique d'actionnariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées, en ce compris la fixation et/ou la modification des conditions d'attribution ou d'exercice de valeurs mobilières attribuées aux dirigeants ou salariés, et, le cas échéant, l'atteinte des objectifs permettant l'exercice desdites valeurs mobilières tels que prévus dans les termes et conditions desdites valeurs mobilières ;
- de participer à la mise en place des organes de gouvernement de la Société ;
- d'identifier, d'évaluer et de proposer la nomination d'administrateurs indépendants en vue d'une bonne gouvernance de la Société ;
- de se prononcer sur toute autre question relative aux ressources humaines qu'il considère approprié ou dont il est saisi par le Conseil d'administration.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance n'a qu'un pouvoir consultatif.

- **Fonctionnement**

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins deux (2) fois par an, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence. Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté. Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse où le

Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne serait composé que de deux (2) membres, le Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne délibère valablement que si les deux (2) membres en question sont présents ou participent par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou sont représentés.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité de Rémunérations et de Gouvernance dans la limite de deux mandats de représentation par membre.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance rend compte de sa mission au Conseil d'administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communique également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

16.3.6. Censeurs

L'article 17.VI des statuts prévoit la faculté pour l'Assemblée Générale Ordinaire de nommer, à sa discrétion, trois personnes au maximum, personnes physiques ou personnes morales, actionnaires ou non, pour un mandat de trois années expirant lors de l'Assemblée Générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration. Ils exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils étudient les questions que le Conseil d'administration ou son Président peut soumettre, pour avis, à leur examen.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'administration au même titre que les administrateurs. Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Les censeurs sont soumis aux mêmes obligations de confidentialité que celles auxquelles sont tenus les membres du Conseil d'administration.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans le cadre de son développement, la Société entend améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext⁸⁶, tel que publié en décembre 2009, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du code MiddleNext :

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middlednext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code Middlednext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « Sera Adoptée ».

⁸⁶ http://www.middlednext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf

A cet égard, la Société estime qu'à la date du présent document de référence, elle n'est pas encore en conformité avec les recommandations ci-après du code Middledenext et ce, pour les raisons suivantes :

- Stock-options et attribution gratuite d'actions (R 5) : à ce jour, la Société n'a pas encore attribué de stock-options ni d'actions gratuites ; elle entend se conformer à la recommandation du Code MiddleNext sur ce sujet dès qu'elle décidera d'une telle attribution.
- Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil (R 15) : la Société n'effectue pas à ce jour d'auto-évaluation des travaux de son Conseil d'administration. Dès l'année de son introduction en bourse, la Société entend se conformer à la recommandation du Code MiddleNext en la matière, et veiller à ce qu'une auto-évaluation du Conseil d'administration soit réalisée chaque année : le Président – Directeur Général invitera ainsi une fois par an, les administrateurs à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil et sur la préparation de ses travaux.

Recommandations du Code Middledenext	Adoptée	Sera adoptée
I. Le pouvoir exécutif		
R1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 3 : Indemnités de départ	X	
R 4 : Régimes de retraite supplémentaires	X	
R 5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X
II. Le pouvoir de « surveillance »		
R 6 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 7 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 8 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X	
R 9 : Choix des administrateurs	X	
R 10 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 11 : Information des membres du conseil	X	
R 12 : Mise en place de comités	X	
R 13 : Réunions du conseil et des comités	X	
R 14 : Rémunération des administrateurs	X	
R 15 : Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil		X

(V) Règlement intérieur

Le Conseil d'administration s'est doté le 22 mai 2015 d'un règlement intérieur contenant les rubriques recommandées par le Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext⁸⁷, tel que publié en décembre 2009 et dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

⁸⁷ http://www.middledenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf

(VI) Cumul des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général

Le Conseil d'administration a opté pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général le 22 mai 2015

(VII) Administrateurs indépendants

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Jean-Gérard GALVEZ, de Nadine COULM et de Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH de 3 administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites MiddleNext auquel la Société entend se conformer, à savoir :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur, ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

Jean-Gérard GALVEZ n'a reçu aucune rémunération au cours de l'année 2014 et au cours de l'année 2015 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros lui sont néanmoins dus au titre des jetons de présence pour l'année 2015, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Nadine COULM et Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH ont été nommées administrateurs le 22 mai 2015. Elles n'ont reçu aucune rémunération au cours de l'année 2015 (18.000 euros leur sont néanmoins respectivement dus au titre des jetons de présence pour l'année 2015, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence, à hauteur de 3.000 euros par réunion du Conseil d'Administration à laquelle ils assistent depuis le 22 mai 2015.

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

16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

La Société n'a pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

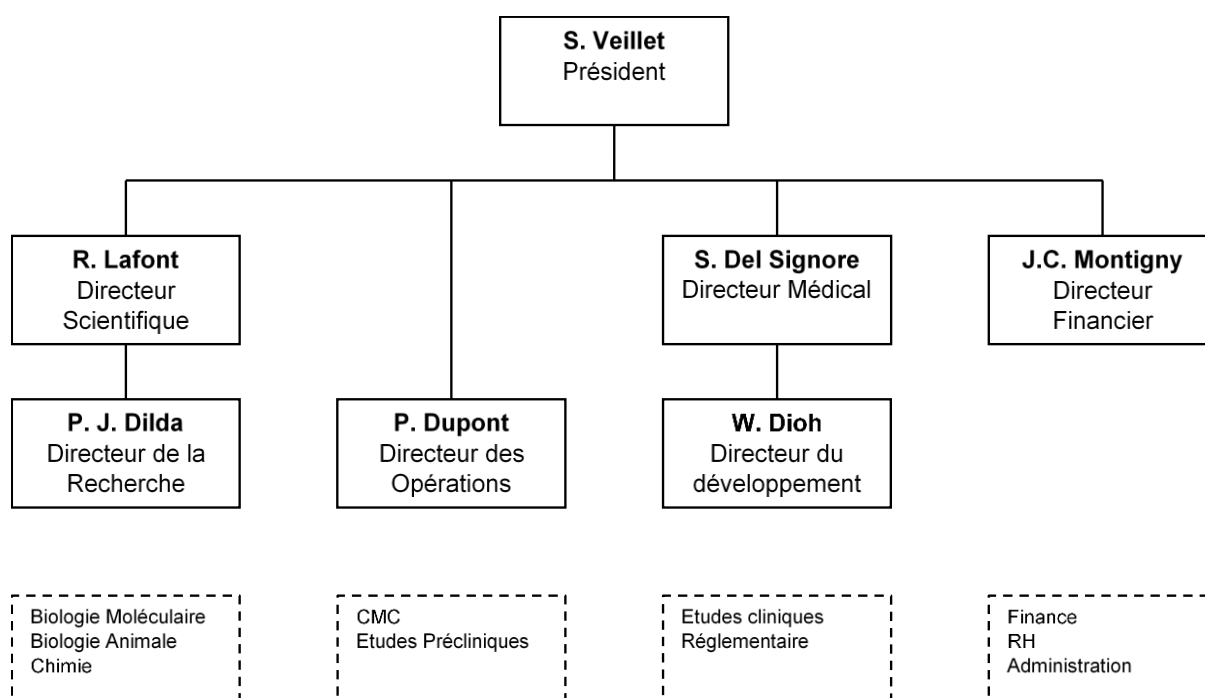
A la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédure de contrôle interne relative à l'information comptable et financière :

- la Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers et a recours à un expert indépendant pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives,
- la Société a externalisé l'établissement des paies à un cabinet spécialisé,
- la Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour les paiements de factures et la signature des bons de commandes.

17. SALARIÉS

17.1. NOMBRE DE SALAIRES ET REPARTITION PAR FONCTION

17.1.1. Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de référence



17.1.2. Nombre et répartition des effectifs

A la date de présentation du présent Document de référence, la Société emploie 14 salariés dans le cadre de contrat de travail à durée indéterminée.

Les salariés bénéficient tous du statut « *Cadre* ».

Le Président-directeur général de la Société, Stanislas VEILLET ne bénéficie pas d'un contrat de travail. La Société a souscrit, à son profit, en 2009 une assurance-chômage privée « GSC ». Le paiement par la Société des cotisations dues au titre de cette assurance s'analyse comme un avantage en nature soumis à charges et cotisations de sécurité sociale.

17.1.3. Statut collectif

La Société applique la Convention Collective Nationale du « *Commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire* ».

Il n'existe aucun accord collectif d'entreprise ou de règlement intérieur.

Aucun engagement unilatéral ou usage n'est en vigueur au sein de la Société.

La Société ne compte aucun représentant du personnel.

17.1.4. Clauses des contrats de travail

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

- une clause organisant le transfert de la propriété intellectuelle de certaines inventions,
- une clause de confidentialité,
- une clause de non-débauchage et de non-sollicitation pour une période de 12 mois suivant la cessation par le salarié de ses fonctions.

Aucun salarié de la Société ne bénéficie actuellement d'une clause dite de « golden-parachute » en cas de rupture de son contrat de travail.

17.1.5. Durée du travail

L'ensemble des salariés sont soumis à une convention de forfait-jours sur l'année en application des dispositions de la Convention Collective Nationale du « Commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire ».

17.1.6. Litiges

Aucun litige n'a jamais opposé la Société à l'un de ses salariés (anciens ou actuels).

17.1.7. Rémunération

La masse salariale brute (base brute fiscale) totale de la Société s'est élevée à :

- 424.262 euros en 2013 ;
- 452.458 euros en 2014 ;
- 1.097.486 euros en 2015

17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION

A la date du présent Document de référence, la participation directe et indirecte des membres de la direction générale (le Président-Directeur général) et du Conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Le tableau ci-dessous tient compte de l'émission de 58.500 BSPCE ₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 au profit de Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général.

	Participation directe			Participation indirecte			BSA ₂₀₁₅ / BSPCE ₁₋₂₀₁₅ et BSPCE ₂₋₂₀₁₅
Membre du Conseil d'administration	Actions	Pourcentage		Actions	Pourcentage		
		Capital	Droits de vote		Capital	Droits de vote	
Jean-Gérard GALVEZ ⁽¹⁾	0	0%	0%	11 365	0,18%	0,18%	18 000
Micheline KERGOAT ⁽²⁾	0	0%	0%	603 385	9,74%	9,74%	0
Stanislas VEILLET (PDG)	1 293 833	20,88 %	20,88 %	0	0%	0%	257 300
Marie-Claire JANAILHAC- FRITSCH	6 000	0,10 %	0,10 %	0	0%	0%	12 000
Nadine COULM	0	0%	0%	0	0%	0%	18 000
TOTAL	1 299 833	20,98 %	20,98 %	614 750	9,92%	9,92%	305 300

(1) Indirectement, au travers de la détention d'actions par H.M Conseils dont Monsieur Jean-Gérard GALVEZ est actionnaire et dirigeant.

(2) Indirectement, au travers de la détention d'actions par Metabrain Research, dont Madame Micheline KERGOAT est salariée et administrateur.

17.3. PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date du présent Document de référence six salariés détiennent au total 91 666 actions représentant 1,48 % du capital social sur une base non diluée et 381 900 BSPCE₂₀₁₅ (donnant droit à 381 900 actions), soit au total 6,7 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅ et les BSA_{2015D}).

Il est précisé que le Président-Directeur Général (non salarié) détient 1 293 833 actions de la Société représentant 20,88 % du capital et des droits de la Société sur une base non diluée, et 257.300 BSPCE₁₋₂₀₁₅ et BSPCE₂₋₂₀₁₅ (donnant droit à 257.300 actions), soit au total 21,93% du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₁₋₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅ et les BSA_{2015D}).

17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous détaille l'actionnariat de la Société au 31 décembre 2015.

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

	Situation à la date d'enregistrement du document de référence sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de référence sur une base pleinement diluée ⁽³⁾	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions et BSPCE _{1&2-2015} /BSA ₂₀₁₅ /BSA _{2015D}	% du capital et des droits de vote
Fondateurs⁽¹⁾	91 666	1,48%	209 866	2,97%
Administrateurs⁽²⁾	17 365	0,28%	65 365	0,93%
Fonds Seventure Partners	933 875	15,07%	933 875	13,20%
Fonds CM-CIC	924 145	14,92%	924 145	13,07%
Sous Investisseurs Institutionnels total	1 858 020	29,99%	1 858 020	26,27%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 293 833	20,88%	1 551 133	21,93%
METABRAIN RESEARCH	603 385	9,74%	603 385	8,53%
Actions auto-détenues	4 518	0,07%	4 518	0,06%
Flottant	2 326 714	37,55%	2 326 714	32,90%
Autres titulaires de BSPCE _{1&2-2015}	0	0,00%	263 700	3,73%
Titulaires de BSA _{2015D}	0	0,00%	189 748	2,68%
TOTAL	6 195 501	100%	7 072 449	100%

(1) Personnes physiques fondatrices qui ne sont pas mandataires sociaux.

(2) Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH et Monsieur Jean-Gérard GALVEZ détenaient respectivement 6.000 actions et 11.365 actions au 31 décembre 2015.

(3) Le présent tableau prend en compte les 195.000 BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015, les 424.200 BSPCE₂₋₂₀₁₅ émis par le Conseil d'administration du 23 septembre 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, les 20.000 BSPCE₂₋₂₀₁₅ émis par le Conseil d'administration du 4 décembre 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, les 48.000 BSA₂₀₁₅ attribués par le Conseil d'administration du 4 août 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, et les 189.748 BSA_{2015D} attribués au profit des titulaires d'Obligations Biophytis_{2015D} par le Conseil d'administration du 10 juillet 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015.

Principaux actionnaires de Biophytis :



Installée à Chilly-Mazarin, Metabrain est une Partnering Research Organization (PRO) spécialisée dans la recherche de nouvelles solutions préventives (nutraceutiques) et thérapeutiques (médicaments) pour le traitement des maladies liées à l'âge. Spin-off du groupe Merck Serono, Metabrain offre aux industriels de la santé des programmes de recherche collaboratifs clés en main, du concept au candidat au développement, exploitant les mécanismes pathologiques communs aux maladies du cerveau (Alzheimer, Parkinson) et métaboliques (diabète, obésité). Metabrain dispose d'un portefeuille de cinq projets en cours de développement et d'une plateforme d'innovation intégrée (Chimie, Biologie, Pharmacologie, pharmacocinétique) opérationnelle selon les standards de l'industrie. Metabrain emploie plus de 30 salariés et réalise un chiffre d'affaires d'environ 3 millions d'euros.

www.metabrainresearch.com



Seventure Partners finance l'innovation et participe à l'aventure entrepreneuriale, aux côtés des entrepreneurs et en partageant leur passion. Créée en 1997, Seventure Partners est l'un des principaux acteurs de l'investissement en capital en Europe, avec plus de 500 M€ sous gestion. Partenaire actif de sociétés technologiques françaises et européennes à fort potentiel de croissance, Seventure Partners finance le développement de sociétés innovantes dans deux domaines : les Technologies de l'Information et de la Communication (ICT) et les Sciences de la Vie (SdV), avec un leadership particulier dans les domaines de la santé connectée et des applications des récentes découvertes liées au microbiome. Seventure Partners est une société de gestion agréée AMF, et bénéficie d'une véritable dimension européenne. La société est basée à Paris et dispose d'antennes à Munich, Londres, Genève et Bâle.

<http://www.seventure.fr>

CM-CIC Capital Privé

CM-CIC Capital Privé, filiale de CM-CIC Capital Finance, se positionne sur les métiers du Capital Risque et du Capital Développement en investissant dans des PME et des sociétés innovantes à potentiel de croissance, ayant démontré la pertinence de leur positionnement. Elle met son savoir-faire au service des dirigeants porteurs de projets à moyen terme et les accompagne dans le développement de leur société. CM-CIC Capital Privé gère 400 millions d'euros à travers ses Fonds d'Investissement de Proximité (FIP) et Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI).

www.cmcicapitalprive.com

Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général de la Société.

Il co-fonde avec René LAFONT BIOPHYTIS en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge.

18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les actionnaires significatifs suivants ne sont pas représentés au Conseil d'administration :

- les fonds SEVENTURE PARTNERS actionnaires à hauteur de 933.875 actions, représentant 15,07% du capital de la Société (sur une base non-diluée) ;
- les fonds CM-CIC actionnaires à hauteur de 924.145 actions, représentant 14,92% du capital de la Société (sur une base non-diluée).

18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Aucun droit de vote double n'est attaché aux actions, quelle que soit la durée de leur inscription au nominatif pour un actionnaire.

BIOPHYTIS BRESIL

En raison de son pourcentage de détention de BIOPHYTIS BRESIL, BIOPHYTIS a le pouvoir de voter et approuver seule toutes décisions relatives à Biophytis Brésil à l'exception de la transformation en une société d'une autre forme.

BIOPHYTIS INC.

En raison de son pourcentage de détention de BIOPHYTIS INC., BIOPHYTIS a le pouvoir de voter et approuver seule toutes décisions relatives à BIOPHYTIS INC.

18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires agissant de concert ne contrôle la Société, au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de Commerce.

18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

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

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

18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D'ACTIONS DE LA SOCIETE

A la connaissance de la Société, à la date du présent document de référence, il existe un nantissement sur les titres de la Société, à savoir :

- 486.385 actions de la Société détenues par METABRAIN RESEARCH sont nanties depuis le 18 juillet 2012 au profit de plusieurs établissements bancaires.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS

Au cours de l'exercice 2014, aucune convention réglementée n'a été mentionnée dans le rapport spécial du commissaire aux comptes présenté ci-dessous.

Au cours de l'exercice 2015, plusieurs conventions réglementées ont été mentionnées dans le rapport spécial du commissaire aux comptes présenté ci-dessous.

19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE

La Société a une filiale au Brésil, la société INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS, COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA, à la date du présent document de référence.

La Société a conclu plusieurs conventions d'avances en compte courant avec BIOPHYTIS BRESIL au cours de ces dernières années. Le montant dû par BIOPHYTIS BRESIL à la Société à ce titre est de 291 621.64 Reais (environ 67 635 euros) au 31 décembre 2015. Les termes de ces prêts ne stipulent pas d'intérêts ni de pénalité en cas de manquement ou retard.

La Société a conclu un Contrat de Collaboration Scientifique et Commerciale avec BIOPHYTIS BRESIL en 2010. Selon l'accord signé par les sociétés, la Société a (i) délégué à BIOPHYTIS BRESIL la conduite d'une partie du programme de recherche et développement de BIXILIA®, (ii) sous-traitée à BIOPHYTIS BRESIL la production de BIXILIA® et (iii) concédée à BIOPHYTIS BRESIL l'autorisation de commercialiser, de façon exclusive, au Brésil des compléments alimentaires contenant l'extrait BIXILIA®, sous la marque BIOPHYTIS®.

La Société a également une filiale aux Etats-Unis, la société BIOPHYTIS INC. à la date du présent document de référence.

La Société a conclu une convention d'avance en compte courant avec BIOPHYTIS INC (non formalisée à la date du présent document de référence) afin de procéder à des refacturations intra-groupe par la Société à BIOPHYTIS INC. Le montant dû par BIOPHYTIS INC. à ce titre au 31 décembre 2015 était de 44 980 euros.

19.2. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

Une convention de mise à disposition d'une plateforme technique et services a été signée entre la Société et la société METABRAIN RESEARCH, actionnaire de la Société, le 30 octobre 2012 puis renouvelée jusqu'au 31 juillet 2015, telle que décrite au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence.

La Société et METABRAIN RESEARCH ont conclu sur autorisation du Conseil d'administration du 5 juin 2015, le 5 juin 2015 un contrat de prestations de recherches (prenant effet le 1^{er} août 2015 pour une durée de douze mois) dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement sur des bases et dans un cadre similaire à celui prévu par le contrat de mise à disposition de plateforme technique. Ce contrat est plus amplement décrit au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence.

La Société a acquis auprès de METABRAIN RESEARCH, sur autorisation du Conseil d'administration du 22 mai 2015, sa quote-part (33%) de co-propriété du brevet (famille n°4 « Analogue de phytoecdysones ») relatif au projet SARCOB tel que décrit au paragraphe 11.2.2 (b) (I) du présent document de référence.

Dans le cadre de l'emprunt obligataire émis par l'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 (tel qu'également décrit au paragraphe 10.5 du présent document de référence), le Président-Directeur Général Monsieur Stanislas VEILLET a souscrit à 65.000 Obligations Biophytis^{2015C} pour un montant de 125.000 euros. Ces obligations ont été, par anticipation, à la demande de la Société, remboursées en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la Société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations.

19.3. RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

Rapport spécial sur les conventions réglementées - Exercice 2015

Rapport spécial du Commissaire aux Comptes sur les conventions réglementées

BIOPHYTIS

Assemblée Générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article L. 225-38 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

1 CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

1.1 EMISSION D'UN EMPRUNT OBLIGATAIRE

Personne concernée : Monsieur Stanislas Veillet, Président Directeur Général de la Société

Nature et objet : Emission d'un emprunt obligataire Biophytis_{2015C}

Modalités : Le Conseil d'administration du 26 mai 2015 a autorisé l'émission d'un contrat d'emprunt obligataire le 27 mai 2015.

Dans le cadre de cet emprunt obligataire, le Président Directeur Général de la Société a souscrit 65 000 obligations Biophytis_{2015C} pour un montant de 125 000 €.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.2 COMPTE COURANT

Personne concernée : Monsieur Stanislas Veillet, Président Directeur Général de la Société

Nature et objet : Remboursement du compte courant

Modalités : Le Président détenait sur la Société une créance de compte courant d'un montant en principal de soixante mille euros (60 000 €), ayant fait l'objet d'un accord en date du 18 juillet 2012 conclu en présence de la Société et prévoyant un échéancier de remboursement jusqu'au 31 juillet 2017.

Le Conseil d'administration du 10 juillet 2015 a autorisé la signature d'un nouvel accord prévoyant le remboursement immédiat de la créance en compte courant.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, le compte courant a été remboursé à hauteur de 60 000 € par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.3 CONTRAT DE CESSION DE BREVETS

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Le Conseil d'administration du 28 mai 2015 a autorisé la signature le 4 juin 2015 d'un contrat d'acquisition de quote part de brevet avec la société Metabrain, pour un montant de 1 500 000 € HT.

Modalités : Le prix d'acquisition a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.4 CONVENTION DE MISE A DISPOSITION DE PLATEFORME TECHNIQUE ET SERVICES ASSOCIES

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Une convention de mise à disposition de plateforme technique et services associés a été conclue entre les sociétés Biophytis et Metabrain Research en date du 31 octobre 2012.

Ladite convention a pour objet de définir les modalités d'accès des personnels de la société Biophytis aux installations, équipements, et services associés de Metabrain Research, et de définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis.

Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par quatorze avenants successifs de courte durée, arrivant à son terme le 30 juin 2015. Votre Conseil d'administration, dans sa séance du 5 juin 2015 a autorisé un nouvel avenant pour étendre le contrat jusqu'au 31 juillet 2015 et a précisé que ce contrat avait pour vocation à être remplacé par un nouveau contrat de recherches, effectif à compter du 1^{er} août 2015.

Modalités : En contrepartie de la mise à disposition de plateforme au titre de chaque commande, Biophytis verse à Metabrain Research sur présentation de facture, la compensation qui y est convenue. La somme versée inclut la rémunération des frais de fonctionnement de Metabrain Research, pour l'exécution de la commande correspondante.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 354 € au cours de l'exercice 2015.

1.5 CONTRAT DE PRESTATIONS DE RECHERCHE

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Le Conseil d'administration, dans sa séance du 5 juin 2015 a autorisé la signature d'un contrat de prestations de recherches avec le société Metabrain Research à cette même date, dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme.

Modalités : Ce contrat a pris effet à compter du 1^{er} août 2015 et pour une durée de douze mois. La Société s'est engagée à commander à Metabrain Research un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 000 € HT et a procédé au versement de ce montant le 11 juillet 2015 au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain Research sur la durée du contrat.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 409 € au cours de l'exercice 2015.

Conventions non autorisées préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

1.6 CONVENTION DE MISE A DISPOSITION de plateforme TECHNIQUE ET SERVICES ASSOCIES

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Un avenant à la convention de mise à disposition de plateforme technique et services associés a été conclu entre les sociétés Biophytis et Metabrain Research.

Ladite convention a pour objet de définir les modalités d'accès des personnels de la société Biophytis aux installations, équipements, et services associés de Metabrain Research, et de définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis.

Un avenant à cette convention prorogeant le contrat jusqu'au 31 octobre 2015 a été conclu, dans les mêmes conditions que celles de la convention initiale.

La signature de cet avenant n'a pas fait l'objet d'une autorisation par votre Conseil d'administration par omission.

2 CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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

Paris, le 29 mars 2016

Le Commissaire aux Comptes
Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton International

Laurent Bouby
Associé

20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1. COMPTES CONSOLIDÉS ETABLIS EN IFRS

20.1.1. Etat de situation financière

BIOPHYTIS Etat de situation financière		Notes	31/12/2015 €	31/12/2014 €
ACTIF				
Immobilisations incorporelles	3		2 243 829	-
Immobilisations corporelles	4		194 423	19 586
Actifs financiers non courants	5		272 028	339
Total actifs non courants			2 710 280	19 925
Autres créances	6		1 396 941	357 570
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7		9 409 352	9 362
Total actifs courants			10 806 293	366 931
Total Actif			13 516 573	386 856
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	9		1 239 100	753 927
Primes d'émission et d'apport			19 439 059	4 531 610
Réserve de conversion			(9 178)	(7 663)
Autres éléments du Résultat global			411	(3 639)
Réserves - part du groupe			(5 684 173)	(5 664 148)
Résultat - part du groupe			(3 288 199)	(708 939)
Capitaux propres, part du Groupe			11 697 020	(1 098 852)
Intérêts ne conférant pas le contrôle			(31 005)	(30 042)
Total des capitaux propres			11 666 015	(1 128 894)
Passifs non courants				
Engagements envers le personnel	12		24 997	24 890
Dettes financières non courantes	11		403 394	536 808
Passifs non courants			428 391	561 697
Passifs courants				
Dettes financières courantes	11		399 398	187 865
Provisions	13		-	3 700
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			607 565	377 643
Dettes fiscales et sociales	14.1		361 204	384 845
Autres créditeurs et dettes diverses	14.2		54 000	-
Passifs courants			1 422 167	954 053
Total Passif			13 516 573	386 856

20.1.2. Compte de résultat

BIOPHYTIS Compte de résultat		Notes	31/12/2015 12 mois €	31/12/2014 12 mois €
Chiffre d'affaires		15		-
Coût des ventes				-
Marge brute			-	-
Frais de recherche et développement net				
Frais de recherche et développement		16.1	(1 567 757)	(725 635)
Subvention		16.1	531 969	419 277
Frais généraux et administratifs		16.2	(2 070 337)	(373 468)
Autres produits			7 315	5 847
Résultat opérationnel			(3 098 810)	(673 978)
Charges financières		18	(221 627)	(35 789)
Produits financiers		18	31 397	-
Résultat financier			(190 231)	(35 789)
Résultat avant impôts			(3 289 041)	(709 768)
Charge d'impôts			-	-
Résultat net (perte)			(3 289 041)	(709 768)
Part du Groupe			(3 288 199)	(708 939)
Intérêts ne conférant pas le contrôle			(841)	(828)
Résultat par action		Notes	31/12/2014	31/12/2014
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation			4 865 853	753 927
Résultat de base par action (€/action)		20	(0,68)	(0,94)
Résultat dilué par action (€/action)		20	(0,68)	(0,94)

20.1.3. Etat du Résultat Global

BIOPHYTIS - IFRS Etat du Résultat Global	31/12/2015 12 mois €	31/12/2014 12 mois €
Résultat de l'exercice (perte)	(3 289 041)	(709 768)
Ecart actuariels	3 238	(8 180)
Eléments non recyclables en résultat	3 238	(8 180)
Ecart de conversion	(1 622)	243
Eléments recyclables en résultat	(1 622)	243
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)	1 616	(7 937)
Résultat Global (perte)	(3 287 424)	(717 704)
<i>Part du Groupe</i>	<i>(3 286 476)</i>	<i>(716 891)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	<i>(948)</i>	<i>(813)</i>

20.1.4. Variation des capitaux propres

		Capital Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Réserve de conversion	Autres éléments du résultat global	Capitaux propres part du Groupe	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
BIOPHYTIS		Notes								
Variation des capitaux propres										
		€	€	€	€	€	€	€	€	€
Au 31 décembre 2013		753 927	753 927	4 531 610	(5 662 385)	(7 892)	4 541	(380 199)	(29 127)	(409 325)
Résultat 2014 (perte)					(708 939)			(708 939)	(828)	(709 768)
Autres éléments du résultat global						228	(8 180)	(7 952)	15	(7 937)
Résultat global			-	-	(708 939)	228	(8 180)	(716 891)	(813)	(717 704)
Autres					(1 762)			(1 762)	(102)	(1 864)
Au 31 décembre 2014		753 927	753 927	4 531 610	(6 373 087)	(7 663)	(3 639)	(1 098 852)	(30 042)	(1 128 894)
Résultat 2015 (perte)					(3 288 199)			(3 288 199)	(841)	(3 289 040)
Autres éléments du résultat global						(1 515)	4 050	2 535	(107)	2 428
Résultat global			-	-	(3 288 199)	(1 515)	4 050	(3 285 664)	(948)	(3 286 612)
Division de la valeur nominale	9	3 015 708								
Emission d'actions	9	2 339 200	467 840	15 567 460				16 035 300		16 035 300
Souscription de BSA	10			205 448				205 448		205 448
Exercice de BSA	10	86 666	17 333	517 063				534 396		534 396
Contrat de liquidité					(28 339)			(28 339)		(28 339)
Paievements en actions	10				717 525			717 525		717 525
Frais d'augmentation de capital	9			(1 382 522)				(1 382 522)		(1 382 522)
Autres					(273)			(273)	(16)	(289)
Au 31 décembre 2015		6 195 501	1 239 100	19 439 059	(8 972 372)	(9 178)	411	11 697 020	(31 005)	11 666 015

20.1.5. Tableau des flux de trésorerie

BIOPHYTIS - IFRS		31/12/2015	31/12/2014
Tableau des flux de trésorerie		12 mois	12 mois
		€	€
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		(3 289 041)	(709 768)
(-) Elimination des amortissement des immobilisations incorporelles	3	(56 730)	-
(-) Elimination des amortissement des immobilisation corporelles	4	(8 273)	(8 641)
(-) Dotations provisions	12 et 13	(4 156)	(6 786)
(-) Reprises provisions	13	3 700	-
(-) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	10	(717 525)	-
(-) Intérêts financiers bruts versés		(20 348)	(19 421)
(-) Intérêts financiers capitalisés		(171 420)	-
(-) Subvention virée au résultat	6 et 11.1	60 816	265 417
(+) Intérêts sur comptes de placement		28 414	-
(+/-) Actualisation / désactualisation des avances	11.1	1 385	(15 612)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts		(2 404 903)	(924 725)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	24	804 430	(265 839)
Flux de trésorerie générés par l'exploitation		(3 209 333)	(658 887)
Flux de trésorerie générés par l'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles	3	(559)	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	4	(5 631)	(2 659)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(6 190)	(2 659)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital nette des souscriptions par compensations de créances (1)	9	11 777 824	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	9	(1 382 522)	-
Souscription de BSA	10	205 448	-
Exercice de BSA & BSPCE	10	534 396	-
Encaissement d'avances remboursables	11.1	92 200	-
Remboursements d'avances remboursables	11.1	(7 400)	(7 400)
Encaissement de subventions	6	25 000	403 230
Emission d'emprunts	11	1 725 000	280 000
Remboursements d'emprunts	11.3	(30 000)	(22 500)
Intérêts financiers bruts versés		(20 348)	(19 421)
Intérêts sur compte de placement		28 414	-
Remboursements de locations financement	11.4	(7 424)	-
Variation des comptes courants	11	(6 831)	(18 142)
Autres flux de financement (contrat de liquidité)		(300 000)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		12 633 759	615 767
Incidences des variations des cours de devises		2 246	243
Augmentation (Diminution de la trésorerie)		9 420 482	(45 535)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture (y compris concours bancaires courants)	7	(12 650)	32 884
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)	7	9 407 832	(12 650)
Augmentation (Diminution de la trésorerie)		9 420 482	(45 535)
		31/12/2015	31/12/2014
Trésorerie et équivalent de trésorerie	7	9 409 352	9 362
Concours bancaires courants	11	(1 520)	(22 012)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)		9 407 832	(12 650)

(1) Augmentation de capital nette des souscriptions par compensation de créances réalisées lors de l'introduction en bourse de la Société, notamment

- les dettes relatives aux obligations 2015C et 2015D pour 1 897 K€ (cf. Note 11.5),

- la dette relative à l'acquisition de la quote-part de propriété de copropriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€ (cf. Note 21.3 et 21.4),
- le compte courant d'associé pour 60 K€ (cf. Note 21.2).

20.1.6. Notes aux Etats financiers IFRS

(SAUF INDICATION CONTRAIRE LES MONTANTS MENTIONNES DANS CETTE ANNEXE SONT EN EUROS.)

Note 1 : Présentation de l'activité et événements marquants

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes consolidés IFRS pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Les états financiers annuels de Biophytis ont été arrêtés par le conseil d'administration le 15 mars 2016 et autorisés à la publication.

• 1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, la société Biophytis développe de nouveaux produits thérapeutiques (médicaments et nutraceutiques) à partir de phytonutriments impliqués dans les processus du vieillissement.

Les recherches de Biophytis se concentrent sur le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Adresse du siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 492 002 225 RCS de PARIS

Forme de la Société : société anonyme

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

• 1.2 Événements marquants

Décembre 2015 :

- La Société annonce la nomination du Dr Roger A. Fielding comme Conseil Scientifique dans le cadre du développement du programme Sarcob.
- La Société annonce la nomination de Pierre J. Dilda au poste de Directeur de la Recherche.

Novembre 2015 :

- La Société annonce l'ouverture d'une filiale aux Etats-Unis.

Septembre 2015 :

- La Société annonce le démarrage de la production des lots cliniques de BIO101, première étape des essais cliniques de phase 2b dans l'obésité sarcopénique.
- Emission et attribution gratuite de 424 200 BSPCE au profit du management et de salariés, décidée lors du conseil d'administration du 23 septembre 2015.

Août 2015 :

- Placement privé : la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain et lève 6 millions d'euros par l'émission de 666 700 actions nouvelles.
- Emission et attribution de 54 000 BSA au prix de 0,80€ au profit d'administrateurs, décidée lors du conseil d'administration du 4 août 2015.

Juillet 2015 :

- La Société s'est introduite en bourse sur Alternext Paris et réalise une augmentation de capital de 10 millions d'euros par l'émission de 1 672 500 actions nouvelles. L'ouverture des négociations intervient le 13 juillet 2015.
- Emission de 270 414 BSA_{2015D} au prix de 0,60 €, au profit d'investisseurs, conformément au contrat d'obligations Biophytis_{2015D} et suite à la levée de la condition suspensive liée à l'introduction en bourse de la Société.
- Recrutement de Philippe Dupont au poste de Directeur des Opérations.

Juin 2015:

- Emission d'obligations convertibles Biophytis_{2015D} pour un montant total de 1 475 K€, décidée lors du conseil d'administration du 17 juin 2015.

Mai 2015:

- Changement de forme juridique : Biophytis a été transformée en Société Anonyme en date du 22 mai 2015.
- Division par cinq de la valeur nominale des actions, la ramenant de 1,00 € à 0,20 € le 22 mai 2015. Le montant du capital social reste inchangé.
- Emission et attribution gratuite de 195 000 BSPCE au profit du management, décidée lors de l'assemblée générale du 22 mai 2015.
- Emission d'obligations convertibles Biophytis_{2015C} réservée au management pour un montant total de 250 K€, décidée lors de l'assemblée générale du 27 mai 2015.
- Recrutement de Philippe Guillet au poste de Directeur Médical

Avril 2015 :

- Rééchelonnement des remboursements BPI France : le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société un rééchelonnement des remboursements du prêt participatif, du prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche, et de l'avance remboursable Quinolita.

Février 2015 :

- Obtention d'une avance remboursable : la Société a signé avec BPI France un contrat d'avance remboursable pour un montant total de 260 K€ en date du 4 février 2015. Elle concerne la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

• 1.3 Évènements postérieurs à la clôture

Février 2016 :

- La Société annonce la nomination du Dr Ivana Kim comme Conseil Scientifique dans le cadre du développement du programme Maculia.

Mars 2016 :

- La Société annonce avoir reçu l'avis scientifique officiel de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, autorité réglementaire belge) sur le plan de développement clinique et réglementaire de SARCOB BIO101.
- La Société recrute le Dr Susanna Del Signore comme Directeur Médical. Il est prévu de nommer le Dr Philippe Guillet, qui occupait ce poste depuis mai 2015, au Comité Scientifique de la Société.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers sont présentés en euros sauf indication contraire.

• 2.1 Principe d'établissement des comptes

Déclaration de conformité

La société Biophytis a établi ses comptes consolidés conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Boards (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société sont décrits ci-après. Dans certains cas, les normes IFRS laissent le choix entre l'application d'un traitement de référence ou d'un autre traitement autorisé.

Principe de préparation des états financiers

Les comptes de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

Méthodes comptables

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes IFRS annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2014, à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour le Groupe au 1^{er} janvier 2015 :

Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1^{er} janvier 2015

Le Groupe a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2015 :

- IFRIC 21 : Taxes
- Amélioration des IFRS (cycle 2011 - 2013)

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes du Groupe.

Normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne mais d'application non obligatoire pour les comptes 2015

- Amendement IAS 19 : Régimes à prestations définies : cotisations des membres du personnel
- Amendements à IFRS 11 : Acquisition d'une quote-part dans une activité conjointe
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 : Clarification sur les méthodes d'amortissement acceptables
- Amendement à IAS 1 : Présentation des états financiers : « Disclosure initiative »
- Amélioration des IFRS (cycle 2010 - 2012)
- Amélioration des IFRS (cycle 2012 - 2014)

Le Groupe est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes. Il n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers.

• 2.2 Changement de méthode comptable

A l'exception des nouveaux textes identifiés ci-dessus, Biophytis n'a pas procédé à des changements de méthodes comptables au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

• 2.3 Utilisation de jugements et d'estimations

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

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de 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 effectués par la direction ainsi que les principales hypothèses retenues par la direction de la Société portent notamment sur :

- Attribution de bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises et bons de souscriptions d'actions à des salariés et dirigeants.
 - La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions est basée sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables incluent notamment la valeur des titres de la Société, la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie de l'instrument ainsi que le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 10.
- Non reconnaissance des impôts différés actifs net des impôts différés passifs :
 - La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.
 - Les principes comptables appliqués par la Société en termes de reconnaissance des impôts différés actif sont précisés en note 2.24.
- Frais relatifs à l'introduction en bourse de la Société et à l'augmentation de capital concomitante réalisée en 2015 :
 - Dans le cadre de ces opérations concomitantes, la Société a fait appel à son jugement pour déterminer les coûts liés à la seule admission des titres existants à la côte, les coûts marginaux directement attribuables à l'émission de nouveaux instruments et l'allocation des coûts « communs » entre les deux opérations.
 - Le montant des frais imputés sur les capitaux propres en 2015 est présenté au niveau du tableau de variation des capitaux propres.

- **2.4 Périmètre et méthodes de consolidation**

Filiales

Les filiales sont toutes les entités pour lesquelles la Société a le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les filiales sont consolidées par intégration globale à compter

de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.

Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les états financiers des filiales sont préparés sur la même période de référence que ceux de la Société mère, sur la base de méthodes comptables homogènes.

A la date de publication des états financiers consolidés annuels, la Société détient deux filiales :

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

	Pourcentage de détention		Pourcentage de droits de vote	
	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2014
Biophytis Do Brasil	94,60%	94,60%	94,60%	94,60%
Biophytis Inc.	100%	n/a	100%	n/a

• 2.5 Monnaie fonctionnelle de présentation

Les états financiers de la Société sont établis en euro (€) qui est la monnaie de présentation et la monnaie fonctionnelle de Biophytis.

• 2.6 Méthode de conversion

• 2.6.1 Comptabilisation des opérations en monnaie étrangère

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

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

Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat, à l'exception des écarts résultant de la conversion des instruments de capitaux propres disponibles à la vente, d'un passif financier désigné comme couverture d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ou d'instruments qualifiés de couverture de flux de trésorerie, qui sont comptabilisés directement en capitaux propres.

• 2.6.2 Conversion des états financiers des filiales étrangères

Les actifs et passifs des filiales étrangères sont convertis sur la base des cours de change constatés à la clôture. Les éléments de leur compte de résultat sont convertis au cours moyen de la période.

La différence de conversion qui en résulte est portée directement en capitaux propres au poste Réserves de conversion.

Le taux de change utilisés lors des exercices 2015 et 2014 sont les suivants :

Taux de change	Taux de clôture		Taux moyen	
	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2014
BRL pour 1 EUR	4,3117	3,2207	3,6916	3,1228
USD pour 1 EUR	1,0887	n/a	1,0807	n/a

• 2.7 Distinction courant et non courant

La Société applique une présentation du bilan distinguant les parties courantes et non courantes des actifs et des passifs.

La distinction des éléments courants des éléments non courants a été effectuée selon les règles suivantes :

- les actifs et passifs constitutifs du besoin en fonds de roulement entrant dans le cycle normal de l'activité sont classés en « courant » ;
- les actifs et passifs, hors cycle normal d'exploitation, sont présentés en « courant », d'une part et en « non courant » d'autre part, selon que leur échéance est à plus ou moins d'un an ou suivant l'application de cas spécifiques visés par IAS 1.

• 2.8 Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- b) intention de la Société d'achever le projet,
- c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel,
- d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Sont activables les coûts qui sont directement attribuables à la production de l'immobilisation, qui incluent :

- les coûts des services utilisés ou consommés pour générer l'immobilisation incorporelle ;
- les salaires et charges de personnel engagés pour générer l'actif.

Les dépenses ne sont activées qu'à partir de la date à laquelle les conditions d'activation de l'immobilisation incorporelle sont remplies. Les dépenses cessent d'être inscrites à l'actif lorsque l'immobilisation incorporelle est prête à être utilisée.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques, sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Brevets

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

Logiciels

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

Marques

Les coûts liés à l'acquisition de marques par la Société sont immobilisés et ne font pas l'objet d'un amortissement.

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 :

Éléments	Durées d'amortissement
Frais de développement	Durée d'utilisation estimée du projet
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets
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.

• 2.9 Immobilisations corporelles

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

Éléments	Durées d'amortissement
Installations générales, agencements, aménagements	5 à 15 ans – Linéaire
Installations techniques, matériel et outillages	5 à 7 ans – Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans – Linéaire
Mobilier	3 à 5 ans – Linéaire
Matériel de transport	3 à 5 ans - Linéaire

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie :

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

• 2.10 Contrats de location

Les biens financés par des contrats de location financement au sens de la norme IAS 17, qui en substance transfèrent à Biophytis les risques et avantages inhérents à leur propriété, sont comptabilisés à l'actif du bilan. La dette correspondante est inscrite au passif dans les « Dettes financières ».

Les contrats de location, pour lesquels substantiellement tous les risques et avantages sont conservés par le bailleur, sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

• 2.11 Valeur recouvrable des actifs non courants

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

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

• 2.12 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention :

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

Tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé augmenté des coûts d'acquisition.

Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Cette catégorie inclut les dépôts à terme.

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Certains actifs peuvent également faire l'objet d'un classement volontaire dans cette catégorie.

Prêts et créances

Cette catégorie inclut les autres prêts et créances, et les créances commerciales.

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif.

De tels actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les gains et les pertes sont comptabilisés en résultat lorsque les prêts et les créances sont décomptabilisés ou dépréciés.

- **2.13 Trésorerie, Equivalents de trésorerie et instruments financiers**

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

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus ainsi que les concours bancaires courants.

La Société établit ses situations de trésorerie sur la base de sa trésorerie active nette des concours bancaires courants, cette dernière comprenant la trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les actifs financiers.

- **2.14 Juste valeur des instruments financiers**

Les emprunts et dettes financières sont comptabilisés au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (TIE).

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

La Société a distingué trois catégories d'instruments financiers selon les conséquences qu'ont leurs caractéristiques sur leur mode de valorisation et s'appuie sur cette classification pour exposer certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 :

- catégorie de niveau 1 : instruments financiers faisant l'objet de cotation sur un marché actif ;
- catégorie de niveau 2 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant sur des paramètres observables ;
- catégorie de niveau 3 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant pour tout ou partie sur des paramètres inobservables ; un paramètre inobservable étant défini comme un paramètre dont la valeur résulte d'hypothèses ou de corrélations qui ne reposent ni sur des prix de transactions observables sur les marchés, sur le même instrument à la date de valorisation, ni sur les données de marché observables disponibles à la même date.

Les instruments comptabilisés en juste valeur par résultat détenus par la société sont les dépôts à terme relevant de la catégorie de niveau 1.

- **2.15 Contrat de liquidité**

Suite à son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris, la Société a signé un contrat de liquidité avec la Banque Invest Securities afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 000 euros à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société. La part du contrat qui est investi en actions propres de la Société par ce prestataire est comptabilisée en moins des capitaux propres consolidés de la Société au 31 décembre 2015 pour leurs coûts d'acquisition.

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

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

- **2.16 Subventions publiques**

Avances remboursables

La Société bénéficie d'un certain nombre d'avances remboursables. Le détail de ces aides est fourni en Note 11.1.

Elles ont été comptabilisées conformément à IAS 20. S'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS 39 au coût amorti :

- 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 ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.
- Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

Les subventions sont présentées au niveau de la catégorie « Recherche et développement ».

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

Subventions

La Société bénéficie d'un certain nombre de subventions. Le détail de ces aides est fourni en note 6.

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

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en diminution des frais de recherche et développement en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

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 qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans l'état du résultat global en subvention au niveau des coûts de recherche et développement.

Crédit Impôt Compétitivité Emploi

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») est un dispositif fiscal français. Le produit est comptabilisé en diminution des charges de personnel. La Société a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherche et développement.

- **2.17 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 la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistrée à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

- **2.18 Capital**

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Les actions ordinaires et les actions de préférence ont ainsi pu être classées en tant qu'instruments de capitaux propres.

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

• 2.19 Paiements en actions

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

En application de la norme IFRS 2, 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, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés, depuis l'origine de la société, à des employés ou dirigeants.

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 valorisation des plans est décrit en Note 10.

• 2.20 Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est l'estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

• 2.21 Engagements sociaux

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

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- 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 au bilan sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture, diminuée de la juste valeur des actifs du régime y afférent qui leur sont dédiés.

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

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

- **2.22 Emprunts**

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

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

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers, telles que les avances conditionnées, 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 ».

Passifs financiers enregistrés à la juste valeur par compte de résultat

La Société ne dispose pas d'instrument de cette catégorie à la clôture des exercices présentés.

- **2.23 Créances et dettes libellées en devises**

Les dettes et les créances libellées en devises sont comptabilisées au cours de la devise lors de la transaction initiale. A la clôture de l'exercice, les rubriques correspondantes à l'actif et au passif sont évaluées au cours de clôture.

- **2.24 Impôts sur les sociétés**

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

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

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

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

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

- **2.25 Chiffre d'affaires**

La Société ne dégage pas à ce jour de revenu au titre des exercices présentés.

- **2.26 Informations sectorielles**

La Société opère sur un seul segment d'activité : le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Les actifs et la perte opérationnelle présentée sont localisés en France.

Les frais de recherche et développement, la plupart des coûts administratifs sont encourus en France.

- **2.27 Autres éléments du résultat global**

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

- **2.28 Présentation du compte de résultat**

La Société présente son compte de résultat par destination dans deux catégories :

- recherche et développement ;
- frais généraux et administratifs.

Résultat financier

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- Des charges liées au financement de la Société : intérêts sur emprunts et obligations, et désactualisation des avances remboursables et passifs financiers (Cf. note 11)
- Des produits liés aux intérêts perçus sur les dépôts à terme.

Les éventuels gains ou perte de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

- **2.29 Résultat par action**

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société 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 ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE...) génère un effet anti-dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Note 3 : Immobilisations incorporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en euros)

	Brevets	Logiciels	Marques	Total
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	-	11 310	100 000	111 310
Acquisition				-
Cession				-
Transfert				-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	-	11 310	100 000	111 310
Acquisition	2 300 000	559		2 300 559
Cession				-
Transfert				-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	2 300 000	11 869	100 000	2 411 869

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	-	11 310	100 000	111 310
Augmentation				-
Diminution				-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	-	11 310	100 000	111 310
Augmentation	56 681	49		56 730
Diminution				-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	56 681	11 359	100 000	168 040

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 31 décembre 2013	-	-	-	-
Au 31 décembre 2014	-	-	-	-
Au 31 décembre 2015	2 243 319	510	-	2 243 829

La Société dispose de la marque Biophyta, intégralement dépréciée en application de la norme IAS 36.

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur sur les autres actifs incorporels de la Société.

En juillet 2015, la Société s'est portée acquéreur de quote-part de copropriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour un montant total de 2 300 K€ (cf. Notes 21.3 et 21.4).

Note 4 : Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en euros)

	Matériels et Outillages	Matériels et Outillages (location - financement)	Installations et agencements	Matériel de bureau, informatique, mobilier	Matériel de transport	Total
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	114 687	-	32 408	29 241	3 991	180 327
Acquisition				2 659		2 659
Cession						-
Impact de change	994		211	66	46	1 317
Transfert						-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	115 681	-	32 619	31 966	4 036	184 303
Acquisition		181 347		5 631		186 978
Cession						-
Impact de change	(22 198)		(4 723)	(1 475)	(1 021)	(29 417)
Transfert						-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	93 483	181 347	27 896	36 122	3 015	341 863

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	111 137	-	15 085	24 736	3 991	154 948
Augmentation	3 550		2 820	2 271		8 641
Diminution						-
Impact de change	994		51	38	46	1 129
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	115 681	-	17 956	27 044	4 036	164 717
Augmentation		5 161	880	2 232		8 273
Diminution						-
Impact de change	(22 198)		(1 333)	(998)	(1 021)	(25 550)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	93 483	5 161	17 503	28 278	3 015	147 441

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 31 décembre 2013	3 550	-	17 323	4 506	-	25 379
Au 31 décembre 2014	-	-	14 664	4 922	-	19 586
Au 31 décembre 2015	-	176 186	10 394	7 844	-	194 423

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

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Contrat de liquidité	271 661	-
Dépôt de garantie	367	339
Total actifs financiers non courants	272 028	339

Les actifs financiers non courants sont essentiellement composés de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité mis en place au cours de l'exercice 2015 suite à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris (cf. Note 9).

Note 6 : Autres créances

AUTRES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Crédit d'impôt recherche (1)	453 882	153 104
Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE") (2)	3 093	7 379
Taxe sur la valeur ajoutée (3)	617 630	160 481
Charges constatées d'avance (4)	212 431	4 296
Subventions à recevoir (5)	-	25 000
Fournisseurs - acomptes versés	52 744	-
Divers	57 160	7 310
Total autres créances	1 396 941	357 570

(1) Crédit d'impôt recherche (CIR)

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2.15, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en moins des charges de recherche au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Il est présenté en subvention au niveau de la catégorie des « Frais de recherche et développement ».

En l'absence de résultat imposable, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation :

- CIR 2015 : 454 K€. Le remboursement de ce montant est prévu au cours de l'exercice 2016.
- CIR 2014 : 153 K€. Ce montant a été remboursé au cours de l'exercice 2015.

(2) Crédit d'impôt compétitivité emploi (CICE)

Le CICE instauré par la loi de finance rectificative 2012-1510 du 29/12/2012 art.66 à compter du 01/01/2013 est constaté au crédit des charges de personnel avec pour contrepartie les autres créances.

La Société bénéficie actuellement d'un remboursement de CICE.

(3) **Les créances de TVA** sont principalement relatives à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.

(4) **Les charges constatées d'avance** se rapportent à des charges courantes et se décomposent de la façon suivante :

NATURE DES CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Prestations de recherche	198 591	-
Location de matériel	5 823	-
Divers	8 017	4 296
Total charges constatées d'avance	212 431	4 296

(5) **L'évolution des subventions à recevoir ou perçues d'avance s'analyse comme suit :**

EVOLUTION DES SUBVENTIONS (Montant en euros)	Subventions publiques			Total
	CG 93 & OSEO - Sarcob	FEDER - Maculia	Autres subventions	
Au 31 décembre 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	104 513	58 300	-	162 813
(-) Encaissement	266 858	121 372	15 000	403 230
(+) Remboursement				-
(+) Subventions	187 345	63 072	15 000	265 417
(+/-) Autres mouvements				-
Au 31 décembre 2014 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	25 000	-	-	25 000
(-) Encaissement	25 000			25 000
(+) Remboursement				-
(+) Subventions				-
(+/-) Autres mouvements				-
Au 31 décembre 2015 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	-	-	-	-

Les subventions d'exploitation sont présentées en diminution des frais de recherche et développement en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.
Ces subventions sont intégralement perçues à la clôture de l'exercice 2015.

Subvention Conseil Général de la Seine-Saint-Denis – projet « Sarcob »

Le 21 décembre 2011, la Société a obtenu de la part du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis une subvention d'un montant maximum de 260 718 € pour son projet « Sarcob » ayant pour objet la prévention et le traitement de l'obésité sarcopénique,

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 40% à date de signature
- Possibilité de bénéficier de versements intermédiaires :
 - Si la société justifie qu'elle ne dispose pas de trésorerie, d'une seconde avance dans la limite de 80% de la subvention affectée à ces dépenses,

- Sinon 3 acomptes maximum à valoir sur les paiements déjà effectués, en proportion du taux de la subvention et dans la limite de 80% de la subvention affectée à ces dépenses.
- Le solde à l'achèvement des travaux

Un avenant a été signé le 19 mai 2014 constatant que le montant des dépenses était inférieur aux montants initialement budgétés. La subvention a ainsi été ramenée à 233 979 €.
Le rapport de fin de programme a été signé le 3 juin 2014.

Subvention OSEO – projet « Sarcob »

Le 23 février 2012, la Société a obtenu de la part d'OSEO une subvention d'un montant maximum de 260 000 € pour son projet « Sarcob » ayant pour objet la prévention et le traitement de l'obésité sarcopénique,

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 78 K€ à la date de signature
- 130 K€ à partir du 01/01/2013, sur appel de fonds
- Le solde à l'achèvement des travaux (au plus tard le 31/12/2014)

Un avenant a été signé le 19 mai 2014 constatant que le montant des dépenses était inférieur aux montants initialement budgétés. La subvention a ainsi été ramenée à 240 571 €.
Le rapport de fin de programme a été signé le 3 juin 2014.

Subvention FEDER – projet « Maculia »

Le 7 juin 2013, la Société a obtenu de la part de la Région Ile de France, au nom de l'Union Européenne, une subvention d'un montant maximum de 300 000 € pour son projet « Maculia ».

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 50 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 15% soit 45 K€ sur déclaration du commencement d'exécution du projet par la société
- Un ou plusieurs acomptes sur justification des dépenses effectuées. Le montant cumulé des acomptes ne doit pas dépasser 80% du montant de la subvention
- La solde à l'achèvement du programme

Le montant des dépenses étant inférieur aux montants initialement budgétés, la subvention a été ramenée à 166 372 €.

Note 7 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Comptes bancaires	407 165	9 362
Dépôts à terme	9 002 188	-
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409 352	9 362

Les dépôts à terme ont des échéances de moins de trois mois.

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

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour chaque année :

(Montants en euros)	31/12/2015		Valeur - état de situation financière selon IAS 39		
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers non courants	272 028	272 028		272 028	
Autres créances	1 396 941	1 396 941		1 396 941	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409 352	9 409 352	9 002 188	407 164	
Total actifs	11 078 322	11 078 322	9 002 188	2 076 134	-
Dettes financières non courantes	403 394	403 394			403 394
Dettes financières courantes	399 398	399 398			399 398
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	607 565	607 565			607 565
Autre créditeurs et dettes diverses	54 000	54 000			54 000
Total passifs	1 464 357	1 464 357	-	-	1 464 357

(Montants en euros)	31/12/2014		Valeur - état de situation financière selon IAS 39		
Rubriques au bilan	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers non courants	339	339		339	
Autres créances	357 570	357 570		357 570	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 362	9 362		9 362	
Total actifs	367 270	367 270	-	367 270	-
Dettes financières non courantes	536 808	536 808			536 808
Dettes financières courantes	187 865	187 865			187 865
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	377 643	377 643			377 643
Total passifs	1 102 315	1 102 315	-	-	1 102 315

(Montants en euros)	Impacts compte de résultat 31 décembre 2015		Impacts compte de résultat 31 décembre 2014	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Passifs évalués au coût amorti : avances	(15 170)		(16 329)	

Note 9 : Capital

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2015	31/12/2014
Capital (en euros)	1 239 100	753 927
Nombre d'actions dont	6 195 501	753 927
Actions catégorie O	6 195 501	267 000
Actions catégorie Pbis	-	293 782
Actions catégorie P2	-	175 099
Actions catégorie A	-	18 046
Valeur nominale (en euros)	0,20 €	1,00 €

Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 1 239 100,20 €. Il est divisé en 6 195 501 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Ce nombre s'entend hors bons de souscription d'actions (« BSA ») et « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise » (« BSPCE ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

Evolution du capital

Le 22 mai 2015, l'assemblée générale a décidé de diviser par cinq la valeur nominale des actions composant le capital social, en la ramenant d'un euro (1 €) à vingt centimes d'euro (0,20 €) sans modification du capital social.

Le 10 juillet 2015, la Société s'introduit sur le marché Alternext Paris. A cette occasion, elle a émis 1 672 500 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 334 500 €.

Le 4 août 2015, la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain par l'émission de 666 700 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 133 340 €.

Par ailleurs, suite à l'exercice de BSA au cours de l'exercice (cf. note 10), le capital social a augmenté de 17 333,20 € par émission de 86 666 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

Actions de préférence Pbis, P2 et A

Dans le cadre d'une dissolution, liquidation, ces actions donnent droit à répartition préférentiel de la contrepartie globale résultant d'une telle opération.

Celles-ci ont perdu l'ensemble de leurs privilèges et ont été automatiquement converties en actions ordinaires lors de l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Alternext Paris.

Distribution de dividendes

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

Gestion du capital

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

A ce titre un contrat de liquidité a été signé avec la Banque Invest Securities.

Au 31 décembre 2015, au titre de ce contrat, 4 518 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 271 661 euros de liquidités figuraient en actifs financiers non courants.

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

Bons de souscriptions d'actions émis au profit d'investisseurs financiers

Dans le cadre du contrat d'obligations Biophytis_{2015D} émis par la Société le 5 juin 2015 (cf. Note 11.5), la Société a réservé aux titulaires d'obligations la souscription d'un nombre de BSA_{2015D} égal au nombre d'actions ordinaires auxquelles ils ont souscrit dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée lors de l'introduction en bourse de la Société. A ce titre, la Société a attribué 270 414 BSA_{2015D} le 10 juillet 2015.

270 414 BSA_{2015D} 10 07 2015 10 07 2019 6,00 €

Caractéristiques des plans				
Type	Date d'attribution	Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA _{2015D}	10/07/2015	270 414	10/07/2019	6,00 €

Nombre de bons en circulation						Nombre d'actions pouvant être souscrites	
Type	Date d'attribution	31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs		31/12/2015
BSA _{2015D}	10/07/2015	-	270 414	(80 666)		189 748	189 748
Total		-	270 414	(80 666)	-	189 748	189 748

Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

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

Caractéristiques des plans					Hypothèses retenues		
Type	Date d'attribution	Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black&Scholes)
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	54 000	04/08/2019	8,40 €	49,77%	-0,18%	480 927 €

		Nombre de bons en circulation					Nombre d'actions pouvant être souscrites
Type	Date d'attribution	31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2015	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	-	54 000	(6 000)		48 000	48 000
Total		-	54 000	(6 000)	-	48 000	48 000

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

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

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black&Scholes)
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000	22/05/2019	2,06 €	49,09%	-0,13%	131 233 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200	23/09/2019	10,70 €	53,16%	-0,19%	2 590 872 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000	04/12/2019	10,70 €	53,79%	-0,22%	77 796 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2015	
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	-	195 000			195 000	195 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	-	424 200			424 200	424 200
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	-	20 000			20 000	20 000
Total		-	639 200	-	-	639 200	639 200

(1) Etant précisé que certains bons sont en cours d'acquisition des droits

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

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	Intégralement acquis à la date d'attribution		
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	1/3 au 23/09/2015	1/3 au 23/09/2016	1/3 au 23/09/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	1/3 au 4/12/2015	1/3 au 4/12/2016	1/3 au 4/12/2017

Charge IFRS comptabilisée au titre des exercices présentés

Type	31/12/2014				31/12/2015			
	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date
BSA ₂₀₁₅					480 927 €		480 927 €	480 927 €
Total	- €	- €	- €	- €	480 927 €	- €	480 927 €	480 927 €

Type	31/12/2014				31/12/2015			
	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date
BSPCE ₂₀₁₅₋₁					131 233 €		24 053 €	24 053 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₂					2 590 872 €		210 819 €	210 819 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₃					77 796 €		1 726 €	1 726 €
Total	- €	- €	- €	- €	2 799 901 €	- €	236 598 €	236 598 €

Note 11 : Emprunts et dettes financières

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montants en euros)	Note	31/12/2015	31/12/2014
Avances remboursables	11.1	220 336	204 308
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	11.2	52 500	182 500
Emprunts et dettes financières diverses	11.3	-	150 000
Dettes financières - location financement	11.4	130 559	-
Dettes financières non courantes		403 394	536 808
Avances remboursables	11.1	73 118	67 264
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	11.2	130 000	-
Emprunts et dettes financières diverses	11.3	150 000	29 283
Dettes financières - location financement	11.4	43 365	-
Intérêts courus à payer		1 395	2 475
Comptes courants d'associés		-	66 831
Concours bancaires courants		1 520	22 012
Dettes financières courantes		399 398	187 865
Total dettes financières		802 792	724 672

Ventilation des dettes financières par échéance

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit au cours des exercices présentés :

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montants en euros)	31/12/2014			
	Montant brut	< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	271 571	67 264	204 308	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	182 500	-	182 500	
Emprunts et dettes financières diverses	179 283	29 283	150 000	
Intérêts courus à payer	2 475	2 475		
Comptes courants d'associés	66 831	66 831		
Concours bancaires courants	22 012	22 012		
Total dettes financières	724 672	187 865	536 808	-

Dettes financières courantes 187 865

Dettes financières non courantes 536 808

DETTE FINANCIERE COURANTES ET NON COURANTES (montants en euros)	31/12/2015			
	Montant brut	< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	293 454	73 118	220 336	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	182 500	130 000	52 500	
Emprunts et dettes financières diverses	150 000	150 000		
Dettes financières - location financement	173 923	43 365	130 559	
Intérêts courus à payer	1 395	1 395		
Concours bancaires courants	1 520	1 520		
Total dettes financières	802 792	399 398	403 394	-

Dettes financières courantes 399 398

Dettes financières non courantes 403 394

- 11.1 Avances remboursables

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

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montant en euros)	Avances remboursables				Total
	OSEO - Quinolia	OSEO - Maculia	OSEO-Sarcob	COFACE - Assurance prospection	
Au 31 décembre 2013	186 787	17 713	-	58 143	262 642
(+) Encaissement					-
(-) Remboursement		(7 400)			(7 400)
Subventions					-
Charges financières	13 949	506		1 873	16 329
(+/-) Autres mouvements					-
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819	-	60 016	271 571
(+) Encaissement			92 200		92 200
(-) Remboursement		(7 400)			(7 400)
Subventions	(10 745)		(6 526)	(60 816)	(78 087)
Charges financières	10 750	273	3 347	800	15 170
(+/-) Autres mouvements					-
Au 31 décembre 2015	200 741	3 692	89 021	-	293 454

Ventilation des avances remboursables par échéance

	Avances remboursables				Total
	OSEO - Quinolia	OSEO - Maculia	OSEO-Sarcob	COFACE - Assurance prospection	
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819		60 016	271 571
Part à moins d'un an	-	7 248		60 016	67 264
Part d'un an à 5 ans	200 736	3 571		-	204 308
Part à plus de 5 ans	-	-		-	-
Au 31 décembre 2015	200 741	3 692	89 021	-	293 454
Part à moins d'un an	47 788	3 692	21 638		73 118
Part d'un an à 5 ans	152 953		67 383		220 336
Part à plus de 5 ans					-

Avance remboursable OSEO – projet « Quinolia »

Le 7 août 2008, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 230 000 € ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 000 € à la date de signature du contrat,
- 80 000 € sur appel de fonds,
- Le solde à l'achèvement du projet.

Le contrat initial prévoyait l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :
 - 12 500€ / trimestre du 31 mars 2011 au 31 décembre 2011 (4 versements)
 - 20 000€ / trimestre du 31 mars 2012 au 31 décembre 2012 (4 versements)
 - 25 000€ / trimestre du 31 mars 2013 au 31 décembre 2013 (4 versements)
- En cas d'échec : 12 500 € / trimestre du 31 mars 2011 au 31 décembre 2011 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Depuis la signature de ce contrat, deux avenants ont été signés ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement

- Un avenant en date du 25 mai 2010 reportant le 1^{er} remboursement au 31 mars 2013.
- Un avenant en date du 3 juillet 2013 reportant le 1^{er} remboursement au 31 mars 2015.

Suite au constat de réussite du programme, un avenant a été signé le 8 juillet 2013 portant sur la fixation du montant définitif de l'aide et la modification de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le 30 avril 2015, BPI France (ex OSEO) a octroyé un report d'un an des remboursements prévus dans le cadre du projet « Quinolita ». Depuis cette date, l'échéancier de remboursement est le suivant :

- 12,5 K€ / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements)
- 20 K€ / trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements)
- 25 K€ / trimestre du 31 mars 2018 au 30 septembre 2018 (3 versements)
- 23 782,82 € au 31 décembre 2018.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 7,47%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance remboursable OSEO - projet « Maculita »

Le 30 août 2010, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 180 000 € ne portant pas intérêt pour le « développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 54 000 € à la date de signature du contrat
- 90 000 € sur appel de fonds
- Le solde à l'achèvement du projet

Le contrat initial prévoyait l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :
 - 13 500 € / trimestre du 30 septembre 2013 au 30 juin 2014 (4 versements)
 - 15 750 € / trimestre du 30 septembre 2014 au 30 juin 2016 (8 versements)
- En cas d'échec : 13 500 € / trimestre du 30 septembre 2013 au 30 juin 2014 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoyait le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2012 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 49,36% 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 49,36% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2013 ayant pour objet le constat de l'échec partiel du programme et une modification de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le montant de l'aide a alors été fixé à 29 126,84 € avec l'échéancier de remboursement suivant :

- 24 873,16 € le 9 août 2013 (remboursement de l'indu : 54 000 – 29 126,84)
- 8 738,05 € le 30 septembre 2013
- 1 850 € / trimestre du 31 décembre 2013 au 31 mars 2016 (10 versements)
- 1 888,79 € le 30 juin 2016

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 3,39%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a obtenu de la part de BPI France une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ». Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- Le solde à l'achèvement du projet.

Le contrat initial prévoit l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :

- 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2016 au 31 mars 2017 (4 versements)
- 13 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2020 (12 versements)
- 19,5 K€ / trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2021 (4 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2016 au 31 mars 2017 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 30 septembre 2018 (6 versements)

Par ailleurs, la convention prévoyait le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 2,56%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance COFACE – assurance prospection

La Société a signé un contrat d'assurance prospection COFACE le 15 septembre 2008, modifié par avenant en date du 22 octobre 2009.

La zone géographique couverte était la suivante : Tous pays étrangers sauf l'Iran.

Le montant des dépenses prospection couvertes par le contrat pour l'ensemble de la période de garantie (1^{er} juin 2008 au 31 mai 2012) est de 200 000 € avant application d'une quotité garantie de 80%.

La société doit s'acquitter d'une prime représentant 3% du budget couvert.

La période d'amortissement court du 1^{er} juin 2012 au 31 mai 2017.

Le remboursement s'effectuera au moyen de versements, estimés en fonction des prévisions de chiffre d'affaires de l'exploitation des produits ou services issus du projet dans les limites suivantes :

- 7% du montant des facturations concernant des biens,
- 14% du montant des facturations de prestations de services et des sommes obtenues au titre de l'utilisation des biens de l'assuré,
- 30% des sommes obtenues au titre de la cession des droits de propriété intellectuelle de l'assuré ou de tous autres droits.

Le 22 octobre 2009, un avenant a été signé ayant pour objet l'extension de la zone couverte au Monde sauf Iran.

Le 26 juillet 2010, un deuxième avenant a été signé résiliant la période de garantie et avançant la période d'amortissement du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2015.

La Société a reçu au titre de ce contrat un total de 60 816,30 € en 2009 et 2010.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût

historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 3,22%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Les contrats et avenants signés prévoyait une période d'amortissement se terminant le 31 mai 2015.

Le solde de l'avance COFACE au 31 mai 2015 (60 816,30 €), n'ayant pas été utilisé par la Société, a été constaté en subventions sur le 1^{er} semestre 2015.

• 11.2 Dettes auprès des établissements de crédit

Le tableau ci-après présente l'évolution des dettes auprès des établissements de crédit.

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTES AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (Montant en euros)	Emprunts auprès des établissements de crédit		Total
	OSEO - Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	
Au 31 décembre 2013	105 000	-	105 000
(+) Encaissement		100 000	100 000
(-) Remboursement	(22 500)		(22 500)
Subventions			-
Charges financières			-
(+/-) Autres mouvements			-
Au 31 décembre 2014	82 500	100 000	182 500
(+) Encaissement			-
(-) Remboursement			-
Subventions			-
Charges financières			-
(+/-) Autres mouvements			-
Au 31 décembre 2015	82 500	100 000	182 500

Ventilation des dettes auprès des établissements de crédit par échéance

	Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		Total
	OSEO - Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	
Au 31 décembre 2014	82 500	100 000	182 500
Part à moins d'un an	-	-	-
Part d'un an à 5 ans	82 500	100 000	182 500
Part à plus de 5 ans	-	-	-
Au 31 décembre 2015	82 500	100 000	182 500
Part à moins d'un an	30 000	100 000	130 000
Part d'un an à 5 ans	52 500		52 500
Part à plus de 5 ans			-

OSEO – Prêt Participatif

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

Les principales caractéristiques de ce prêt participatif sont les suivantes :

- Nominal : 150 000 €
- Durée : 8 ans dont 3 ans de différé d'amortissement du capital
- Taux d'intérêt :
 - Pendant le différé : Euribor 3 mois moyen + 3,20% / an
 - Pendant l'amortissement : Euribor 3 mois moyen + 5% / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

En 2012, la Société a signé un avenant ayant pour objet un allongement du prêt de 6 mois et une franchise en capital de deux trimestres. Le remboursement de capital devait alors s'effectuer de la façon suivante : 7 500 € / trimestre du 31 août 2012 au 31 mai 2017.

Le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société une franchise en capital de trois trimestres et un allongement de la durée du prêt de 5 trimestres.

Ainsi, la société effectue les remboursements en capital de la façon suivante : 7,5 K€ / trimestre du 29 février 2016 au 31 août 2018.

BPI France - Prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche

Le 31 décembre 2013, la Société a signé un contrat de prêt avec BPI France ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 100 000 €
- Durée : 2 ans dont 18 mois de différé d'amortissement
- Taux d'intérêt : 4,88% +/- variation du taux moyen mensuel de rendement des emprunts de l'Etat à long terme entre novembre 2013 et le mois précédent le décaissement
- Intérêts payés mensuellement à terme échu

Ainsi, le remboursement de capital devait s'effectuer de la façon suivante : 16 666,67 € / mois du 31 août 2015 au 31 janvier 2016.

Le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société une franchise en capital et l'amortissement du capital en une seule fois le 31 janvier 2016.

• **11.3 Emprunts et dettes financières diverses**

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES DIVERSES (Montant en euros)	Emprunts et dettes financières diverses		Total
	Prêt SODISID	Prêt UPMC	
Au 31 décembre 2013	-	-	-
(+) Encaissement	150 000	30 000	180 000
(-) Remboursement			-
Subventions		(756)	(756)
Charges financières		39	39
(+/-) Autres mouvements			-
Au 31 décembre 2014	150 000	29 283	179 283
(+) Encaissement			-
(-) Remboursement		(30 000)	(30 000)
Subventions			-
Charges financières		717	717
(+/-) Autres mouvements			-
Au 31 décembre 2015	150 000	-	150 000

Ventilation des dettes auprès des établissements de crédit par échéance

	Emprunts et dettes financières diverses		Total
	Prêt SODISID	Prêt UPMC	
Au 31 décembre 2014	150 000	29 283	179 283
Part à moins d'un an	-	29 283	29 283
Part d'un an à 5 ans	150 000	-	150 000
Part à plus de 5 ans			-
Au 31 décembre 2015	150 000	-	150 000
Part à moins d'un an	150 000	-	150 000
Part d'un an à 5 ans			-
Part à plus de 5 ans			-

Prêt SODISID

Le 25 juillet 2014, la Société a signé un contrat de prêt avec SODISID dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 150 000 €
- Durée : 18 mois, remboursement in fine
- Taux d'intérêt : 5 % / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Ainsi, le remboursement en capital sera effectué fin janvier 2016.

Prêt Université Pierre & Marie Curie (UPMC)

La Société a signé un contrat de prêt avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 30 000 €
- Durée : 1 an
- Prêt à taux zéro

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué au cours de l'exercice 2015.

Dans le référentiel IFRS, le fait que la Société ait bénéficié d'un prêt à taux zéro revient à considérer que la société a bénéficié d'une subvention. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 2,58%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

• 11.4 Dettes financières – location financement

EVOLUTION DES DETTES FINANCIERES - LOCATION FINANCEMENT (Montant en euros)	Dettes financières - Contrats de location	Part courante	Part non courante	
			de 1 à 5 ans	à plus de 5 ans
Au 31 décembre 2013	-	-	-	-
(+) Souscription				
(-) Remboursement				
Au 31 décembre 2014	-	-	-	-
(+) Souscription	181 347			
(-) Remboursement	(7 424)			
Au 31 décembre 2015	173 923	43 365	130 559	-

En 2015, la Société a contracté de location financement d'une durée de 3 ans relatif à un système HPLC (spectromètre).

• 11.5 Emprunts obligataires

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montant en euros)	Emprunts obligataires		Total
	Obligations BIOPHYTIS _{2015C}	Obligations BIOPHYTIS _{2015D}	
Au 31 décembre 2013	-	-	-
(+) Encaissement			
(-) Remboursement			
Subventions			
Charges financières			
(+/-) Autres mouvements			
Au 31 décembre 2014	-	-	-
(+) Encaissement	250 000	1 475 000	1 725 000
(-) Remboursement	(274 992)	(1 622 484)	(1 897 476)
Subventions			-
Charges financières	25 000	147 500	172 500
(+/-) Autres mouvements	(8)	(16)	(24)
Au 31 décembre 2015	-	-	-

Obligations BIOPHYTIS_{2015C}

Lors de l'assemblée générale du 27 mai 2015, la Société a émis des obligations non convertibles au profit du management pour un montant total de 250 K€.

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- 125 000 obligations d'une valeur nominale de 2 €
- Maturité : 15 juin 2017
- Intérêts : 10% par an à compter de la date de souscription
- Exigibilité anticipée en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire. Les obligations sont remboursables en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations. Par ailleurs, les intérêts produits et qui auraient dû être produits au titre de cette première année sont exigibles en totalité et remboursable par compensation avec la créance de souscription.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Obligations BIOPHYTIS_{2015D}

Lors du conseil d'administration du 5 juin 2015, la Société a émis des obligations non convertibles pour un montant total de 1 475 K€.

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- 737 500 obligations d'une valeur nominale de 2 €
- Maturité : 5 juin 2017
- Intérêts : 10% par an à compter de la date de souscription
- Exigibilité anticipée en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire. Les obligations sont remboursables en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations. Par ailleurs, les intérêts produits et qui auraient dû être produits au titre de cette première année sont exigibles en totalité et remboursable par compensation avec la créance de souscription.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015D} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Traitement comptable des obligations

Conformément aux dispositions prévues par IAS32, les instruments composés émis par l'entreprise font l'objet d'une analyse spécifique. Lorsque l'instrument comprend une composante « Dettes » et une composante « Capitaux propres », le montant nominal de l'emprunt fait l'objet d'une décomposition entre la valeur actuelle de la dette déterminée sur la base d'un taux de marché reflétant une rémunération sans composante capitaux propres et la composante capitaux propres, obtenue par différence.

Suite à l'analyse effectuée des obligations convertibles au regard des dispositions d'IAS 32, le montant nominal de l'emprunt a été affecté intégralement à la composante « dettes ». Ainsi, aucune composante « capitaux propres » n'a été constatée.

Note 12 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective du commerce de détail et de gros alimentaire.

Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2015	31/12/2014
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Commerce de détail et de gros alimentaire	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	2,03%	1,49%
Table de mortalité	Insee 2014	Insee 2014
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales		
Cadres	45%	45%
Non Cadres	n/a	n/a

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL (Montants en euros)	Indemnités de départ en retraite
Au 31 décembre 2013	13 624
Coûts des services passés	2 654
Coûts financiers	432
Ecart actuariel	8 180
Au 31 décembre 2014	24 890
Coûts des services passés	3 785
Coûts financiers	371
Ecart actuariel	(4 050)
Au 31 décembre 2015	24 997

Note 13 : Provisions

La société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la société.

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2015				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Autres provisions pour charges	3 700		3 700		-
Total provisions pour risques et charges	3 700	-	3 700	-	-

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2014				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Autres provisions pour charges	-	3 700			3 700
Total provisions pour risques et charges	-	3 700	-	-	3 700

Note 14 : Passifs courants

- 14.1 Dettes fiscales et sociales

DETTES FISCALES ET SOCIALES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Personnel et comptes rattachés	136 526	102 114
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	209 975	160 818
Autres impôts, taxes et versements assimilés	14 702	121 914
Total dettes fiscales et sociales	361 203	384 845

- **14.2 Autres passifs courants**

AUTRES CREDITEURS ET DETTES DIVERSES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Jetons de présence	54 000	-
Total autres créiteurs et dettes diverses	54 000	-

Note 15 : Chiffre d'affaires

La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au cours des deux exercices présentés.

Note 16 : Détails des charges et produits par fonction

- **16.1 Recherche et Développement**

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Achats de matières premières et marchandises	(142 748)	(28 691)
Location	(72 734)	(103 645)
Assurances	(2 779)	(9 813)
Etudes et recherches	(450 547)	(52 193)
Rémunérations Interm. Honoraires	(33 432)	-
Honoraires propriété intellectuelle	(68 602)	(79 679)
Charges de personnel	(605 940)	(440 578)
Amortissement des immobilisations	(61 843)	(3 551)
Autres	(7 842)	(7 485)
Paielements fondés sur des actions	(121 290)	-
Frais de Recherche et Développement	(1 567 757)	(725 635)
Crédit d'impôt recherche	453 882	153 104
Subventions	78 087	266 173
Subventions	531 969	419 277

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la recherche de traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

- **16.2 Frais généraux et administratifs**

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Location	(40 396)	(43 298)
Assurances	(10 203)	(9 813)
Rémunérations Interm. Honoraires	(594 399)	(41 120)
Publicité	(124 466)	-
Déplacements, Missions et Réceptions	(77 641)	(23 924)
Frais postaux et télécommunications	(37 671)	(6 403)
Services bancaires	(10 086)	(15 412)
Impôts et taxes	(20 329)	(15 257)
Charges de personnel	(487 033)	(209 077)
Jetons de présence	(54 000)	-
Amortissement des immobilisations	(3 328)	(5 133)
Autres	(12 679)	(330)
Dotation / reprise provision pour risques et charges	(1 871)	(3 700)
Paielements fondés sur des actions	(596 236)	-
Frais généraux et administratifs	(2 070 337)	(373 468)

Note 17 : Effectifs

Les effectifs moyens de Biophytis au cours des deux exercices présentés sont les suivants :

EFFECTIFS MOYEN	31/12/2015	31/12/2014
Cadres	8,1	7,7
Employés	0,0	0,0
Total effectifs moyens	8,1	7,7

Note 18 : Produits et charges financiers nets

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Autres charges financières	(47 373)	(35 789)
Intérêts sur emprunts obligataires	(172 500)	-
Autres produits financiers	31 397	-
(Pertres) et gains de change	(1 754)	-
Total produits et charges financiers	(190 231)	(35 789)

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2015 est estimé à 11 537 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 11 515 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 2 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 20 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.
- Biophytic Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 44%.

En application des principes décrits en Note 2.24, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

PREUVE D'IMPOT (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net	(3 289 041)	(709 768)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	(3 289 041)	(709 768)
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant en France	1 096 237	236 566
Différences permanentes	554 557	52 256
Païement en actions	(239 151)	-
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(1 416 612)	(288 923)
Différences de taux d'imposition	4 968	102
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

NATURE DES IMPOTS DIFFERES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Décalages temporaires	15 698	500 413
Déficits reportables	3 859 624	2 051 776
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	3 875 322	2 552 189
Décalages temporaires	(371 745)	(368 596)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	(371 745)	(368 596)
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	3 503 578	2 183 593
Impôts différés non reconnus	(3 503 578)	(2 183 593)
Total net des impôts différés	-	-

Note 20 : Résultat par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	4 865 853	753 927
Résultat net de l'exercice	(3 289 041)	(709 768)
Résultat de base par action (€/action)	(0,68)	(0,94)
Résultat dilué par action (€/action)	(0,68)	(0,94)

Note 21 : Parties liées

La Société a identifié comme parties liées le président directeur général, les membres du conseil d'administration et les actionnaires.

• 21.1 Rémunérations des mandataires sociaux

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

Les rémunérations dues au Président et aux membres du conseil d'administration s'analysent de la façon suivante (en euros) :

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Rémunérations fixes dues	117 640	85 281
Rémunérations variables dues	35 000	-
Avantages en nature	8 671	7 942
Jetons de présence	54 000	-
Paielements fondés sur des actions	586 943	-
TOTAL	802 254	93 223

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de critères de performance.

• 21.2 Opérations avec le président directeur général de la Société

Obligations Biophytis_{2015C}

Dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire émis par l'assemblée générale du 27 mai 2015, le président directeur général de la Société a souscrit 65 000 obligations BIOPHYTIS_{2015C} pour un montant de 130 000 €. Les caractéristiques de ces obligations sont précisées à la Note 11.5 « emprunts obligataires » de la présente annexe. Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Compte courant

Le protocole d'investissement prévoyait un échelonnement du remboursement du compte courant d'associé détenu par le président directeur général entre le 31 août 2012 et le 31 juillet 2017.

Le 10 juillet 2015, La Société a rendu exigible le compte courant d'associé détenu pour un montant de 63 570,67 €, avec effet immédiat.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, le compte courant a été remboursé à hauteur de 60 000 € par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société. Le solde a fait l'objet d'un remboursement en trésorerie.

• 21.3 Opérations avec Metabrain

Contrat de mise à disposition de plateforme

La Société a signé un contrat cadre avec Metabrain le 13 juillet 2009 afin de formaliser les modalités d'accès de Biophytis aux installations et équipements, et services associés de Metabrain et définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis. Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par des avenants de courte durée jusqu'au 31 octobre 2015. Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 354 € au cours de l'exercice 2015.

Contrat de prestations de recherche

La Société a signé un contrat de prestations de recherches avec Metabrain le 11 juillet 2015 dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme. Ce contrat prend effet à compter du 1^{er} août 2015 et pour une durée de douze mois.

La Société s'est engagée à commander à Metabrain un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 000 € HT et a procédé au versement de ce montant le 13 juillet 2015 au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain sur la durée du contrat.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 409 € au cours de l'exercice 2015.

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 000 € HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

• 21.4 Opérations avec Iris Pharma

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 5 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 000 € HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Note 22 : Engagements hors bilan

• 22.1 Compte personnel de formation (CPF)

Depuis le 1^{er} janvier 2015, le compte personnel de formation (« CPF ») se substitue au droit individuel à la formation (« DIF »).

Les coûts de formation au titre du CPF sont désormais financés par l'Organisme Paritaire Collecteur Agréé (« OPCA ») auquel les cotisations pour la formation professionnelle ont été versées. La Société n'a donc plus d'engagement à ce titre depuis le 1^{er} janvier 2015.

• 22.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu des contrats de location immobilière pour ses bureaux administratifs et laboratoires :

France :

Adresse	Biocitech – 102 avenue Gaston Roussel – 93230 Romainville
Durée	1 juillet 2012 – 30 juin 2021
Départ anticipé	Possible tous les ans, à la date d'anniversaire avec préavis de 6 mois

La Société a donné congé du bail le 24 décembre 2015 avec effet au 1^{er} juillet 2016.

Brésil et Etats-Unis :

La Société n'a actuellement pas de contrat de location en cours.

Charges et engagements

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2015 et les engagements jusqu'à la prochaine période de résiliation s'analysent comme suit :

Au 31/12/2015				Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location au 31/12/2015	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Romainville - Parc Biocitech - laboratoire et bureaux	01/07/2012	01/07/2016	66 803	33 446	0	0

• 22.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2015
Prêt participatif d'amorçage OSEO	- Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'en cours du prêt	150 000 €	82 500 €
Prêt OSEO - préfinancement du Crédit Impôt Recherche	- Garantie au titre du Fonds National de Garantie Innovation des PME et TPE à hauteur de 60%.	100 000 €	100 000 €

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2015
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolia"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	228 783 €	228 783 €

Note 23 : Gestion et évaluation des risques financiers

Biophytis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de taux d'intérêt, risque de crédit, risque de change et risque de liquidité. Le cas échéant, Biophytis met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière.

La politique de Biophytis est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

La Société a souscrit des dettes à taux variable. Une augmentation / diminution d'un point de l'indice de base aurait un impact sur les charges financières de +/- 1 825 €.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Biophytis fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

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.

Le Groupe n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque sur actions

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

Risque de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital (y compris lors de son introduction en bourse en juillet 2015), de recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement de candidats médicaments ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 3 209 K€ et - 659 K€ aux 31 décembre 2015 et 2014

Au 31 décembre 2015, le Groupe dispose de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 9 409 K€. Au regard de sa capacité financière, la Société estime être en mesure de couvrir ses besoins de financement et ses obligations contractuelles des 12 prochains mois.

Note 24 : Variation du besoin en fonds de roulement

Détail de la variation du BFR	31/12/2015	31/12/2014
Autres créances	1 064 683	(63 688)
Autres actifs financiers courants	28	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(229 922)	(59 461)
Dettes fiscales et sociales	23 641	(142 716)
Autres créditeurs et dettes diverses	(54 000)	-
Total des variations	804 430	(265 839)

Note 25 : Honoraires du commissaire aux comptes

Montant HT en euros	31/12/2015		31/12/2014
	GRANT THORNTON	J.P. RODET	J.P. RODET
Mission de commissariat aux comptes	48 000	-	6 000
Autres prestations et diligences directement liées à la mission de commissaire aux comptes	58 300	3 000	-
Sous total	106 300	3 000	6 000
Autres prestations rendues			
- Fiscale	-	-	-
- Autres	-	-	-
Sous total	-	-	-
Total	106 300	3 000	6 000

20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

Non applicable.

20.3. ETATS FINANCIERS

Les comptes sociaux de la Société BIOPHYTIS pour les exercices clos au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014 sont présentés à la section 27 du présent Document de référence.

20.4. VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES

20.4.1. Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS - Exercice clos au 31 décembre 2013

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015 sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société **BIOPHYTIS**, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 OPINION SUR LES COMPTES CONSOLIDES

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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

2 JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3 VERIFICATION SPECIFIQUE

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris, le 29 mars 2016

Le Commissaire aux Comptes
Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton International

Laurent Bouby
Associé

20.5. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2015.

20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

20.6.1. Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.6.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Au regard des discussions de la Société avec le contrôleur URSSAF intervenu mi-mars 2016, la Société estime que le redressement probable serait non significatif à l'échelle de la société.

Il n'existe pas, à la Date du présent Document de référence, d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changements significatifs de la situation financière ou commerciale de la Société depuis les dernières informations financières disponibles en date du 31 décembre 2015.

21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1. CAPITAL SOCIAL

21.1.1. Montant du capital social

À la date du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à 1.239.100,20 euros, divisé en 6.195.501 actions ordinaires de 0,20 € de nominal chacune, entièrement libérées.

BIOPHYTIS BRESIL

A la date du présent document de référence, le capital de BIOPHYTIS BRESIL est de 898.632 Reais (environ 898.632 euros), divisé en 898,632 parts, d'une valeur nominale de 1.00 Real chacune, réparties entre les associés comme suit :

- 850.105 parts détenues par BIOPHYTIS, entièrement libérées ;
- 48.527 parts détenues Wagner Clayton CORREA entièrement libérées.

BIOPHYTIS INC.

A la date du présent document de référence, le capital de BIOPHYTIS INC. est de 1.000 USD (environ 883,35 euros), divisé en 1000 actions, d'une valeur nominale de 1 USD chacune, intégralement détenues par BIOPHYTIS.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

A la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif du capital.

21.1.3. Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe qu'un seul nantissement sur les titres de la Société, à savoir :

Nom de l'actionnaire	Bénéficiaire	Date de départ du nantissement	Condition de levée du nantissement	Nombre d'actions nanties de l'émetteur	% de capital nanti de l'émetteur
Metabrain Research	BNP Paribas, Société Générale, HSBC	18 juillet 2012	Remboursement d'un prêt bancaire	485.385	7,83%

21.1.4. Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale de la Société réunie le 27 mai 2015 a autorisé, pour une durée de 18 mois à compter de la date de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L.

225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 1.000.000 euros

Objectifs des rachats d'actions :

- remettre les actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, immédiatement ou à terme, par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution d'actions de la Société, ainsi que réaliser toutes les opérations de couverture en relation avec l'émission de telles valeurs mobilières, dans les conditions prévues par les autorités de marchés et aux époques que le Conseil d'administration appréciera ;
- conserver les actions et les remettre ultérieurement en paiement ou en échange dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, fusion, scission ou apport, dans le respect des pratiques de marché admises par l'Autorité des Marchés Financiers ;
- annuler totalement ou partiellement les actions par voie de réduction du capital social (notamment en vue d'optimiser la gestion de la trésorerie, la rentabilité des fonds propres ou le résultat par action) conformément à 9 mars 2015 résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 mars 2015 ;
- favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres de la Société ou d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement intervenant en toute indépendance, dans les conditions et selon les modalités fixées par la réglementation et les pratiques de marché reconnues, notamment les décisions de l'Autorité des Marchés Financiers en date du 22 mars 2005 et 1er octobre 2008, et conforme à la charte de déontologie AMAFI du 8 mars 2011 reconnue par la décision de l'Autorité des Marchés Financiers en date du 21 mars 2011 ;
- 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 ;

Le prix maximum d'achat par action par la Société de ses propres actions ne devra pas excéder 300% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'admission aux négociations sur Alternext Paris, tel que ce prix sera mentionné dans le communiqué relatif aux caractéristiques définitives de l'offre d'actions de la Société et de leur admission aux négociations sur Alternext Paris et hors frais d'acquisition.

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015 :

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

Pendant la réalisation du programme de rachat :

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

Chaque année :

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

Au 31 décembre 2015, la Société détenait 4.518 actions propres dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec INVEST SECURITIES, conforme à la Charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers, en juin 2015. 300 000 euros ont été affectés pour la mise en place de ce contrat de liquidité.

Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

Titres achetés	84.229
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen des achats	12,4362 €
Nombre d'actions vendues	79.711
Cours moyen des ventes	12,7855 €
Nombre d'actions utilisées en 2015	0
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	4.518 soit 0,07% du capital
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	56.186 €

21.1.5. Capital potentiel

A la date du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

Tableau synthétique des BSPCE/BSA

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅
Bénéficiaires	Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY et René LAFONT	Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY, René LAFONT, Philippe GUILLET, Waly DIOH, Philippe DUPONT et Pierre DILDA	Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D}	Nadine COULM, Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH et Jean-Gérard GALVEZ
Date de l'Assemblée Générale	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015
Date du Conseil d'administration	N/A	23 septembre et 4 décembre 2015	10 juillet 2015	4 août 2015
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire			
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 €	10,70 €	6 €	8,40 €
Parité	1 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSA _{2015D} donne droit à 1 action	1 BSA ₂₀₁₅ donne droit à 1 action
Date limite d'exercice	Délai de 4 ans à compter de leur émission, soit au plus tard le 22 mai 2019, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur émission, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur souscription, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur souscription, sous peine de caducité

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅
Conditions générales d'exercice	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice Et A concurrence (i) de 33,33% entre la date d'émission et le 1^{er} anniversaire de la date d'émission, (ii) de 66,66%, entre le 1^{er} anniversaire de la date d'émission et le 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et (iii) en totalité, à compter du 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et au plus tard 4 ans à compter de la date d'émission Et A tout moment	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice Et A concurrence (i) de 33,33% entre la date d'émission et le 1^{er} anniversaire de la date d'émission, (ii) de 66,66%, entre le 1^{er} anniversaire de la date d'émission et le 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et (iii) en totalité, à compter du 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et au plus tard 4 ans à compter de la date d'émission	A tout moment à compter de la souscription et dans le délai d'exercice	A concurrence (i) de 33,33% entre la date de souscription et le 1^{er} anniversaire de la date de souscription, (ii) de 66,66% entre le 1^{er} anniversaire de la date de souscription et le 2^{ème} anniversaire de la date de souscription et (iii) en totalité à compter du 2^{ème} anniversaire de la date de souscription et au plus tard 4 ans à compter de la date de souscription
Nombre de titres émis/attribués	195.000	444.200	270.414	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)
Nombre de bons exerçables à la date de ce jour	195.000	148.066	189.748	12.000

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅
Nombre de bons exercés à la date de ce jour	Aucun	Aucun	80.666	6.000
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	195.000	444.200	189.748	48.000
Total	195.000	444.200	189.748	48.000

Tableau synthétique des titulaires des BSPCE

Le tableau suivant présente à la date du présent rapport, l'ensemble des bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise (BSCPE) émis et en vigueur par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés.

Titulaires des BSPCE _{1&2-2015}		BSPCE ₁₋₂₀₁₅ Attribués le 22 mai 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Attribués le 23 septembre 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Attribués le 4 décembre 2015
Stanislas VEILLET	Président - Directeur Général	58.500	198.800	N/A
René LAFONT	Fondateur - salarié	58.500	39.700	N/A
Jean-Christophe MONTIGNY	Salarié	78.000	106.000	N/A
Philippe GUILLET	Salarié	N/A	39.700	N/A
Waly DIOH	Salarié	N/A	20.000	N/A
Philippe DUPONT	Salarié	N/A	20.000	N/A
Pierre DILDA	Salarié	N/A	N/A	20.000
Total attribués		195.000	424.200	20.000
BSPCE₂₋₂₀₁₅ non encore attribués		0	331.800	

Il est précisé que :

- l'Assemblée Générale du 22 mai 2015 a émis et attribué l'ensemble des 195.000 BSPCE₁₋₂₀₁₅ et il n'existe pas de solde de BSPCE₁₋₂₀₁₅ non encore attribué ;

- l'Assemblée Générale du 27 mai 2015 a délégué sa compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission d'un nombre maximum de 830.000 BSPCE₂₋₂₀₁₅ (ce plafond étant commun aux bons de souscription d'actions ordinaires, options de souscription ou d'achat d'actions, attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, objet des 18^{ème}, 20^{ème} et 21^{ème} résolutions de ladite assemblée). A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration peut donc encore attribuer au maximum 331.800 nouveaux instruments, BSPCE₂₋₂₀₁₅ ou BSA₂₀₁₅ (sachant que 54.000 BSA₂₀₁₅ et 444.200 BSPCE₂₋₂₀₁₅ ont été attribués dans ce plafond commun de 830.000 instruments).

Tableau synthétique des titulaires des BSA

Le tableau suivant présente à la date du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'actions (BSA) émis et en vigueur par la Société.

Titulaires des BSA ₂₀₁₅		BSA ₂₀₁₅ Attribués le 4 août 2015	BSA _{2015D} Attribués le 10 juillet 2015
Nadine COULM	Administrateur	18.000	N/A
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Administrateur	18.000	N/A
Jean-Gérard GALVEZ	Administrateur	18.000	N/A
Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D}		N/A	189.748
Total attribués		54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)	189.748
BSA non encore attribués		331.800	0

Il est précisé que :

- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH a exercé 6.000 BSA₂₀₁₅ ; par conséquent, il existe 48.000 BSA₂₀₁₅ en vigueur à la date du présent document de référence
- l'Assemblée Générale du 27 mai 2015 a délégué sa compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission d'un nombre maximum de 830.000 BSA₂₀₁₅ (ce plafond étant commun aux bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, options de souscription ou d'achat d'actions, attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, objet des 19^{ème}, 20^{ème} et 21^{ème} résolutions de ladite assemblée). A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration peut donc encore attribuer au maximum 331.800 nouveaux instruments, BSA₂₀₁₅ ou BSPCE₂₋₂₀₁₅ (sachant que 54.000 BSA₂₀₁₅ et 444.200 BSPCE₂₋₂₀₁₅ ont été attribués dans ce plafond commun de 830.000 instruments)
- l'Assemblée Générale du 27 mai 2015 a délégué sa compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission d'un nombre maximum de 500.000 BSA_{2015D} au profit des titulaires d'Obligations Biophytis_{2015D}, les Obligations Biophytis_{2015D} ne pouvant être souscrites qu'antérieurement à l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext Paris. Le

Conseil d'administration ne peut donc plus faire usage de cette délégation bien que le plafond de 500.000 bons n'ait pas été atteint, en l'absence de bénéficiaires possibles.

21.1.6. Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

Résolutions de l'AG du 27 mai 2015	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
7 ^{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) : 1 100 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros**	Note 1	26 mois	Oui, lors du CA du 10 juillet 2015 Montant nominal (augmentation de capital) : 334 500 euros	Montant nominal (augmentations de capital) : 765 500 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros
8 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur Alternext, soit l'émission, <u>avec maintien du droit préférentiel de souscription</u> , d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes.	Montant nominal (augmentations de capital) : 1 100 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 1 100 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros
9 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur Alternext, 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) : 1 100 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros**	Moyenne des cours pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 1 100 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 27 mai 2015	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
10 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur marché Alternext, 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>par placement privé et dans la limite de 20% du capital social par an.</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 1 100 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros**	Moyenne des cours pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%	26 mois	Oui, lors du CA du 4 août 2015 Montant nominal (augmentation de capital) : 133 340 euros	Double plafond suivant : 20 % du capital social/an (déduction faite des utilisations antérieures de la délégation) Et Montant nominal (augmentations de capital) : 966 660 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 15 000 000 euros
11 ^{ème} Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres émis 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 quatre résolutions (7 ^{ème} à 10 ^{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*	-	26 mois	Non	-
12 ^{ème} Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider une augmentation de capital réservée aux salariés (<i>rejetée</i>).	Montant nominal 22.600 Euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-19 et L. 3332-20 du Code de travail	5 ans	-	-
15 ^{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.225-209 du Code de commerce, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur Alternext (<i>Programme de Rachat</i>).	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)	Un maximum de 300% du prix de l'introduction en bourse	18 mois	Oui, au titre de la mise en œuvre du contrat de liquidité	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)
16 ^{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

Résolutions de l'AG du 27 mai 2015	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
17 ^{ème} Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur Alternext, à l'effet de décider l'émission de BSA _{2015D} au profit de titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D} .	100 000 €	Prix de souscription : 0,60 € Prix d'exercice : 6 € (prix de l'introduction en bourse)	18 mois	Oui, lors du CA du 10 juillet 2015 Emission de 270.414 BSA _{2015D} (augmentation de capital potentielle de 54 082,80 €)	Résolution devenue caduque faute de bénéficiaires possibles
18 ^{ème} à 21 ^{ème} Résolutions	Délégation de pouvoirs à conférer, sous la condition suspensive de l'admission des actions à la cotation sur Alternext, au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission de BSA ₂₀₁₅ , BSPCE ₂₋₂₀₁₅ , d'actions gratuites (AGA ₂₀₁₅), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions (Options ₂₀₁₅), au profit de catégories de bénéficiaires ****	166 000 € pour chacune des 18 ^{ème} à 21 ^{ème} Résolutions ***	Note 2	BSA ₂₀₁₅ BSPCE ₂₋₂₀₁₅ : 18 mois AGA ₂₀₁₅ Options ₂₀₁₅ : 38 mois	Oui, lors du CA du 4 août 2015, émission de 54 000 BSA Oui, lors du CA du 23 septembre 2015, émission de 424 200 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Oui, lors du CA du 4 décembre 2015, émission de 20 000 BSPCE ₂₋₂₀₁₅	66 360 € pour chacune des 18 ^{ème} à 21 ^{ème} Résolutions

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 1 100 000 euros dans la Treizième Résolution de l'assemblée générale du 27 mai 2015.

** Le montant nominal du plafond des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 15 000 000 euros dans la Treizième Résolution de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015.

*** L'usage des délégations ne pourra conduire à ce que l'ensemble des actions résultant de l'exercice de BSPCE, BSA, options de souscription ou d'achat d'actions et actions gratuites détenues par les salariés, dirigeants, mandataires sociaux et consultants de la Société représentent plus de 10% du capital social sur une base totalement diluée, étant précisé que ce pourcentage est et sera calculé en prenant en compte le capital existant, augmenté des actions à émettre :

- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 17^{ème} à 21^{ème} Résolutions, et
- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 7^{ème} à 11^{ème} Résolutions.

**** Catégories de bénéficiaires des délégations de la 9^{ème} Résolution et des 18^{ème} à 21^{ème} Résolutions :

L'allocation des titres (9^{ème} Résolution) est réservée au profit de :

- (i) toute personne physique qui souhaite investir dans une société en vue de bénéficier d'une réduction de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 885-0 V bis du Code général des impôts ou « CGI », créé par la loi n°2007-1223 du 21 août 2007 en faveur du travail, de l'emploi et du pouvoir d'achat dite « Loi TEPA ») ou de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 199 terdecies-0 A du CGI), pour un montant de souscription individuel minimum dans la Société de 10.000 euros par opération ;
- (ii) toute société qui investit à titre habituel dans des petites et moyennes entreprises et qui souhaite investir dans une société afin de permettre à ses actionnaires ou associés de bénéficier d'une réduction d'impôt sur la fortune (conformément aux dispositions de l'article

- 885-0 V bis du Code CGI, créé par la Loi TEPA) ou de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 199 terdecies-0 A du CGI), pour un montant de souscription individuel minimum dans la Société de 20.000 euros par opération ;
- (iii) des sociétés d'investissement et fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation boursière n'excède pas 500 millions d'euros) quels qu'ils soient, en ce compris notamment les fonds communs de placement dans l'innovation (« FCPI »), les fonds communs de placement à risque (« FCPR »), ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne, et les fonds d'investissement de proximité (« FIP »), pour un montant de souscription individuel minimum de 50.000 euros (prime d'émission incluse) ;
 - (iv) toute personne morale de droit français ou de droit étranger ayant conclu ou étant sur le point de conclure avec la Société un accord de partenariat scientifique et/ou industriel et/ou commercial d'une portée substantielle pour l'activité de la Société,

L'allocation des BSA₂₀₁₅ (18^{ème} Résolution) est réservée au profit de personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes :

- (i) personnes titulaires d'un mandat d'administration ou membre de tout autre organe de surveillance ou de contrôle ou de comité d'études ou exerçant les fonctions de censeur au sein de la Société ;
- (ii) consultants ou dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de consulting ou de prestations de services avec cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration ;
- (iii) tout salarié et/ou dirigeant de la Société ; ou
- (iv) toute personne participant de manière significative au développement scientifique ou économique de la société au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration.

L'allocation des BSPCE₂₋₂₀₁₅ (19^{ème} Résolution) est réservée au profit des dirigeants soumis au régime fiscal des salariés et aux salariés de la Société.

L'allocation des AGA₂₀₁₅ (20^{ème} Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des Options₂₀₁₅ (21^{ème} Résolution) est réservée au profit des bénéficiaires suivants :

- (i) des membres ou de certains des membres du personnel salarié de la Société et des sociétés qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L.225-180 I du Code de commerce ;
- (ii) des mandataires sociaux de la Société.

Note 1 : Le prix dans le cadre d'une offre au public, sera fixé par le Conseil d'administration selon les règles suivantes :

- à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext : confrontation de l'offre des titres et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite « de construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels ;
- postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext : égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%.

Note 2 (prix d'exercice des BSA₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, Options₂₀₁₅) :

1. Le prix d'exercice des BSA₂₀₁₅ : devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 10 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution par le Conseil (diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%) aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs.
2. Le prix d'exercice des BSPCE₂₋₂₀₁₅ sera au moins égal :

- (i) au prix d'introduction des actions de la Société aux négociations sur Alternext, pour toute attribution intervenant dans les six mois de la réalisation de l'augmentation de capital permettant à la Société de s'introduire sur Alternext et sous réserve des dispositions prévues ci-après au point (ii) en cas de survenance d'une augmentation de capital dans les six mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration ;
 - (ii) en cas de réalisation d'une ou de plusieurs augmentations de capital dans les six mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration, au prix de souscription de l'action ordinaire retenu lors de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE₂₋₂₀₁₅ ;
 - (iii) pour toute attribution qui interviendrait hors les hypothèses visées au (i) et au (ii), à la moyenne des cours pondérée par les volumes des cours des 10 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE₂₋₂₀₁₅ par le Conseil (diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%) aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs.
3. Le prix de souscription ou d'achat actions en exercice des Options₂₀₁₅ : aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur Alternext, sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L.225-177 du Code de commerce et sera fixé par le Conseil d'administration au jour où les options seront consenties, conformément aux dispositions prévues par les articles L.225-177 et L.225-179 du Code de commerce, étant précisé que :
- (i) s'agissant d'options de souscription d'actions nouvelles, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne des cours cotés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie ;
 - (ii) s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne des cours cotés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie, ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au jour où l'option est consentie au titre des articles L.225-208 et L.225-209 du Code de commerce.

Compte tenu de l'utilisation de délégations intervenues au cours de l'exercice écoulé dans le cadre de l'introduction en bourse, le plafond nominal commun s'établit désormais à 632 160 euros au titre de l'augmentation de capital et à 15 000 000 euros au titre des titres de créances.

21.1.7. Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.8. Historique du capital social

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
15 septembre 2006	Constitution de la société	63.000 €	0 €	630	630	100 €	63.000 €	100 €
30 juillet 2008	Augmentation de capital	180.000 €	0 €	1.800	2.430	100 €	243.000 €	100 €
30 juillet 2008	Augmentation de capital	24.000 €	0 €	240	2.670	100 €	267.000 €	100 €

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
18 décembre 2008	Division par 100 du nominal	NA	NA	NA	267.000	1 €	267.000 €	NA
18 décembre 2008	Création de catégories d'actions : O et actions de préférence P	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18 décembre 2008	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P	50.859 €	749.153,07 €	50.859	317.859	1 €	317.859 €	15,73 €
29 juin 2009	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P	201.635 €	2.018.366,35 €	201.635	519.494	1 €	519.494 €	11,01 €
29 juin 2009	Augmentation de capital – Exercice du droit de relution (actions de catégorie P sont devenues actions de catégorie Pbis)	21.804 €	0 €	21.804	541.298	1 €	541.298 €	1 €
18 juillet 2012	Créations de catégories d'actions de préférence : A et P2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18 juillet 2012	Augmentation de capital – Conversion d'obligations convertibles en actions O puis conversion en actions A	18.046 €	180.460 €	18.046	559.344	1 €	559.344 €	11 €
19 juillet 2012	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P2	175.099 €	1.624.918,72 €	175.099	734.443	1 €	734.443 €	10,28 €
19 juillet 2012	Augmentation de capital – Exercice du droit de relution	19.484 €	0 €	19.484	753.927	1 €	753.927 €	1 €
22 mai 2015	Division par 5 du nominal	NA	NA	NA	3.769.635	0,20 €	753.927 €	NA
8 juillet 2015	Conversion automatique des actions de préférence en	NA	NA	NA	3.769.635	0,20 €	753.927 €	NA

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
	actions ordinaires							
10 juillet 2015	Augmentation de capital – Admission sur Alternext – Emission d'actions ordinaires	334.500 €	9.700.500 €	1.672.500	5.442.135	0,20 €	1.088.427 €	6 €
7 août 2015	Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires	133.340 €	5.866.960 €	666.700	6.108.835	0,20 €	1.221.767 €	9 €
23 septembre 2015	Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSA	4.583,20 €	114.580 €	22.916	6.131.751	0,20 €	1.226.350,20 €	6 €
4 décembre 2015	Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSA	11.550 €	323.400 €	57.750	6.189.501	0,20 €	1.237.900,20 €	6 €
26 décembre 2015	Exercice de BSA	1.200 €	49.200 €	6.000	6.195.501	0,20 €	1.239.100,20 €	8,40 €

Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 derniers exercices (base non diluée) :

Les informations concernant le nombre d'actions au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2014 sont données avant la division de la valeur nominale des actions par 5 qui n'a eu lieu qu'à l'issue de l'Assemblée générale du 22 mai 2015.

	Au 31 décembre 2015		Au 31 décembre 2014 (avant division de la valeur nominale des actions par 5)	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Fondateurs⁽¹⁾	80 301	1,30%	28 500	3,78%
Administrateurs⁽²⁾	17 365	0,28%	2 273	0,30%
Fonds SEVENTURE PARTNERS	933 875	15,07%	186 775	24,77%
Fonds CM-CIC	924 145	14,92%	184 829	24,52%
Sous Investisseurs Institutionnels total	1 858 020	29,99%	371 604	49,29%

Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 293 833	20,88%	252 000	33,42%
H.M Conseils ⁽³⁾	11 365	0,18%	2 273	0,30%
METABRAIN RESEARCH	603 385	9,74%	97 277	12,90%
Actions auto-détenues	4 518	0,07%	0	0%
Flottant	2 326 714	37,55%	N/A	N/A
TOTAL	6.195.501	100%	753 927	100%

(1) Personnes physiques fondatrices qui ne sont pas mandataires sociaux.

(2) Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH et Monsieur Jean-Gérard GALVEZ détenaient respectivement 6.000 actions et 11.365 actions au 31 décembre 2015.

(3) H.M Conseils est détenue à concurrence de 100% par Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, administrateur.

La répartition du capital et des droits de vote de la Société à la date du présent document de référence est présentée au paragraphe 18.1.

21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1. Objet social

La Société a pour objet, en France et en tous pays :

- la création, l'exploitation, la location, la location-gérance de tout fonds de commerce, usines, établissements, la prise de participation dans toute société, ainsi que toutes les opérations commerciales, financières, industrielles, mobilières et immobilières annexes ou connexes se rapportant de manière directe ou indirecte à l'activité de recherche, production, distribution et commercialisation de tout produit et service bénéfique pour la santé humaine ou animale
- la recherche et le développement de candidats médicaments et de nutraceutiques notamment dans le domaine des maladies liées au vieillissement ;
- et plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement, en totalité ou en partie, à l'un ou l'autre des objets spécifiés ci-dessus ou à tous autres objets similaires ou connexes.

21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

(I) Conseil d'administration

Article 15 – Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois (3) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus sous réserve de la dérogation

prévue par la loi en cas de fusion.

Article 16 – Nomination et révocation des administrateurs

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de trois (3) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible indéfiniment sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze (75) ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Si la proportion du tiers est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Article 17 – Organisation et délibérations du conseil

I. Président

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le Conseil d'administration détermine sa rémunération.

Le Président du Conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Un administrateur ne peut être nommé Président s'il est âgé de soixante-quinze (75) ans ou plus. Si le Président vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du Conseil d'Administration.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

II. Réunions du conseil

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du Président.

La convocation est faite par écrit (télécopie, lettre simple, e-mail) et envoyée de façon à

parvenir aux membres du Conseil d'administration au plus tard 8 jours avant la réunion du Conseil, ces convocations devant être accompagnées des documents nécessaires pour l'appréciation des décisions ou informations qui seront soumises au Conseil. Ce délai de convocation pourra être réduit à deux (2) jours en cas de nécessité, étant précisé que cette convocation sera considérée comme nulle si plus d'1/4 des Administrateurs ne sont pas présents ou représentés.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de trois (3) mois, le tiers au moins des membres du Conseil d'administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son Président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le Conseil pour le présider.

Les réunions du Conseil sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou l'administrateur délégué dans les fonctions de Président du Conseil d'administration ou, en leur absence, par le plus âgé des administrateurs assistant à la séance ou par un administrateur choisi par le Conseil en début de séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président.

III. Quorum, majorité

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du Conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

IV. Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

V. Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires. Ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur au moins. En cas d'empêchement du Président de séance, le procès-verbal est signé par deux administrateurs au moins.

Les copies ou extraits des procès-verbaux sont certifiés par le Président du Conseil d'administration, soit par le Directeur Général au cas où la direction générale n'est pas assumée par le Président du Conseil d'administration telle que l'option est prévue à l'article 19 des présents statuts, soit par un Directeur Général Délégué, soit par l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de Président du Conseil d'administration, soit par un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

VI. Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée de trois (3) ans. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due et même si cette révocation ne figure pas à l'ordre du jour. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour

le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Lorsqu'une personne morale est nommée censeur, elle doit désigner un représentant permanent, personne physique, chargé de la représenter lors des séances du Conseil d'Administration, dont elle doit aviser la Société par tout moyen écrit. Il en est de même en cas de changement du représentant permanent de la personne morale.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils étudient les questions que le Conseil d'administration ou son Président peut soumettre, pour avis, à leur examen.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'administration au même titre que les administrateurs, sans toutefois que leur absence puisse nuire à la validité des délibérations du Conseil d'administration.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'administration au(x) censeur(s) ne peut en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'administration.

Les censeurs sont soumis aux mêmes obligations de confidentialité que celles auxquelles sont tenus les membres du Conseil d'administration.

Les fonctions de censeurs sont exercées à titre gratuit : ces derniers ne peuvent se voir alloués de jetons de présence. Toutefois, sur décision expresse du Conseil d'administration, les censeurs pourront recevoir le remboursement des frais qu'ils ont exposés dans le cadre de leur mission. Si le Conseil confie aux censeurs ou à l'un d'eux une mission particulière, il peut leur allouer, outre un budget pour sa réalisation, une indemnité en rapport avec l'importance de la mission confiée.

Article 18 – Pouvoirs du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le Conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.

(II) Direction générale

Article 19 – Direction générale - Délégation de pouvoirs

I. Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 17-III en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le choix ainsi opéré par le Conseil d'administration vaut jusqu'à l'expiration du mandat du Directeur Général désigné, quelle que soit la cause de cette expiration, en ce compris, notamment, une révocation.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'Administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

II. Direction générale

Directeur Général

En fonction du choix effectué par le Conseil d'administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le Conseil d'administration, et portant le titre de Directeur Général.

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Les fonctions de Directeur Général prennent fin de plein droit le dernier jour du trimestre civil au cours duquel il a atteint son soixante-cinquième anniversaire. Lorsqu'en cours de fonctions cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'administration ou par une autre personne, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées Directeurs Généraux Délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général. Le nombre de Directeurs Généraux Délégués ne peut excéder cinq. Si le Directeur Général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Les fonctions de Directeur Général Délégué prennent fin de plein droit le dernier jour du trimestre civil au cours duquel il a atteint son soixante-cinquième anniversaire. Lorsqu'en cours de fonctions cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général Délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration sur proposition du Directeur Général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux délégués. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

Le Conseil d'administration détermine la rémunération des Directeurs Généraux délégués.

III. Délégation de pouvoirs

Le Conseil d'Administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

Article 20 – Rémunération des administrateurs

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le Conseil d'administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le Conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le Conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Article 21 – Conventions entre la Société et un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué

I. Conventions soumises à autorisation.

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de ses administrateurs, Directeurs Généraux et Directeurs Généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le Directeur Général, l'un des Directeurs Généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

II. Conventions interdites

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au Directeur Général, aux Directeurs Généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article

ainsi qu'à toute personne interposée.

III. Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

(III) Droits de vote

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Aucun droit de vote double n'est attaché aux actions, quelle que soit la durée de leur inscription au nominatif pour un actionnaire.

(IV) Droits aux dividendes et profits – Droit au boni de liquidation

Chaque action donne droit dans la propriété de l'actif social, dans la répartition des bénéfices et dans le boni de liquidation à une part proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

(V) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

(VI) Limitation des droits de vote

Néant.

(VII) Titres au porteur identifiable

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires, sous réserve de certaines dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société pourra demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central, le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

(VIII) Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.4.

21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée Générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires

Article 24 – Quorum et majorité

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'Assemblée Générale Ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux (2) mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 25 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Article 25 – Convocation des assemblées générales

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'administration, soit par les Commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, soit par les actionnaires majoritaires en capital ou en droits de vote après une offre publique d'achat ou une cession d'un bloc de contrôle.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, si toutes les actions de la Société sont nominatives, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre

simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Article 26 – Ordre du jour de l'assemblée

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires remplissant les conditions légales ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolutions. La demande d'inscription de projets de résolutions est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces points ou ces projets de résolutions sont inscrits à l'ordre du jour de l'assemblée et portés à la connaissance des actionnaires.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.2323-6 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Article 27 – Admission aux assemblées

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Article 28 – Représentation des actionnaires et vote par correspondance

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint ou par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou par toute personne physique ou morale de son choix.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

Article 29 – Bureau de l'assemblée

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Article 30 – Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Article 31 – Droit d'information et de contrôle des actionnaires

Avant chaque assemblée, le Conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

Franchissements de seuil

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les textes.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de commerce.

21.2.7. Offres publiques

Tant que les titres émis par la Société sont admis aux négociations sur Alternext, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert au sens de l'article L.233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir, directement ou indirectement, plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société est tenue de déposer un projet d'offre publique dans les conditions légales et réglementaires en vigueur.

21.2.8. Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune disposition particulière dans les Statuts de la Société régissant les modifications de son capital dérogeant au droit commun des sociétés.

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

22.1. CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION

22.1.1. Contrat de mise à disposition de plateforme technique et services associés

La Société et Metabrain Research (actionnaire de la Société) ont conclu le 5 juin 2015 un contrat de prestations de recherches cadre dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement sur des bases et dans un cadre similaire à celui prévu par le contrat de mise à disposition de plateforme technique arrivé à terme après renouvellement par avenant successif et au titre duquel, la Société a encouru une charge de 31 354 € au cours de l'exercice 2015.

Ce dernier permet à la Société de bénéficier d'un accès ponctuel à certains des équipements et installations de Metabrain Research de sorte que la Société puisse continuer ses activités de recherche et de développement. Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} août 2015 pour une durée d'un an. Ce contrat prévoit expressément qu'aucun droit de propriété intellectuelle ne peut être réclaté par l'une ou l'autre des parties sur les résultats des recherches et développements effectués par l'autre partie. Il contient par ailleurs une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pendant la durée du contrat et les dix années qui suivent son terme. La rémunération versée à Metabrain Research est déterminée opération par opération et facturée pour partie à la commande puis au fur et à mesure de l'exécution de la prestation.

A cet égard, les parties ont conclu un premier contrat d'application du contrat cadre le 11 juillet 2015 prenant effet au 1^{er} août 2015 et conclu pour une durée d'un an. Aux termes de ce contrat, la Société s'est engagé à commander à Metabrain un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 000 € HT et a procédé au versement de ce montant au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain sur la durée du contrat, soit jusqu'au 1^{er} août 2016. Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 409 € au cours de l'exercice 2015.

22.1.2. Convention d'accueil et de mise à disposition de matériel

La Société a conclu avec l'UPMC et le CNRS une convention d'accueil et de mise à disposition de matériel par laquelle ces deux établissements publics s'engagent à accueillir régulièrement deux scientifiques salariés de la Société dans les locaux des établissements afin de réaliser des expériences à l'aide du matériel scientifique et technique des établissements. La convention prévoit expressément que les établissements n'auront aucune activité de collaboration aux recherches de la Société ni aucune activité inventive. La convention a pris effet au 1^{er} janvier 2015 et est conclue pour une durée de dix-huit (18) mois, soit jusqu'au 30 juin 2016. Elle pourra être prolongée par voie d'avenant après accord préalable et écrit des parties.

22.1.3. Contrats de recherche et collaboration

La Société a conclu les accords de consortium et de collaboration décrits au 11.3.1 du présent Document de référence.

22.1.4. Contrats d'exploitation

La Société a conclu les accords d'exploitation décrits au 11.3.2 du présent Document de référence.

22.1.5. Contrats de conseils scientifiques – Key opinion leaders

Le 9 novembre 2015, la Société et le Docteur Saddek Mohand Saïd en qualité de consultant ont conclu une convention de collaboration médicale aux termes de laquelle ce dernier effectuera des missions de conseil pour la préparation d'une étude clinique de phase 2 dans le cadre du programme MACULIA et dans des domaines définis. Il s'engage également à jouer le rôle de référent scientifique lors des réunions auprès des agences réglementaires nationales et internationales et à être caution scientifique. Cette convention prend effet au 2 novembre 2015 et a une durée de huit (8) mois, soit jusqu'au 30 juin 2016. Elle pourra être prolongée par voie d'avenant après accord préalable et écrit des parties. Le Docteur bénéficiera d'une rémunération fixe versée en quatre échéances de 4.000 euros.

La Société et le Docteur Roger A. Fielding en qualité de conseil scientifique ont conclu une convention de collaboration médicale en date du 1^{er} décembre 2015 termes de laquelle ce dernier effectuera des missions de conseil pour la préparation d'une étude clinique de phase 2b dans le cadre du programme SARCOB. Leader d'opinion reconnu dans le domaine des maladies musculaires liées au vieillissement, il s'engage également jouer le rôle de référent scientifique lors des réunions auprès des agences réglementaires nationales et internationales et à être caution scientifique. Cette convention expirera automatiquement le 30 novembre 2016. Le Docteur bénéficiera d'une rémunération fixe versée en quatre fois sur la base d'une facturation à un taux horaire à trois chiffres. Le contrat prévoit le transfert de la propriété intellectuelle des travaux et inventions au bénéfice de la Société.

La Société et le Docteur Ivana Kim qualité de conseil scientifique ont conclu une convention de collaboration médicale en date du 4 janvier 2016, aux termes de laquelle cette dernière effectuera des missions de conseil pour la préparation d'une étude clinique de phase 2b dans le cadre du programme MACULIA. Leader d'opinion reconnu dans le domaine des dégénérescences de la rétine, elle s'engage également jouer le rôle de référent scientifique lors des réunions auprès des agences réglementaires nationales et internationales et à être caution scientifique. Cette convention expirera automatiquement le 31 décembre 2016. Le Docteur bénéficiera d'une rémunération fixe versée en trois fois sur la base d'une facturation à un taux horaire à trois chiffres. Le contrat prévoit le transfert de la propriété intellectuelle des travaux et inventions au bénéfice de la Société

22.2. SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT

La Société bénéficie des aides et subventions suivantes :

Nom du prêteur	Nature	Objet	Date de conclusion	Montants accordés	Montants reçus/à recevoir ⁸⁸	Date d'échéance	Obligations liées à l'opération
Bpifrance Financement	Aide Aide remboursable	Caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament	04.02.2015	260.000€	100.000€ Jusqu'à 160.000€ sous réserve d'un ajustement en fonction des dépenses réelles	31.03.2021	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation)	Aide Aide remboursable	Développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le Syndrome Métabolique	07.08.2008	230.000€ Réévaluée à 228.782,82€	228.782,82€ Programme clos	31.12.2018	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement (ex OSEO Ile de France)	Prêt Prêt Participatif d'amorçage	Financement partiel du programme d'innovation	04.11.2008	150.000€	136.500€ (retenue lors du décaissement à titre d'avance) ⁸⁹ N/A	30.04.2018	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement (ex OSEO Ile de France)	Aide Aide remboursable	Développement Clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé	30.08.2010	180.000€	54.000€/ N/A Programme clos	30.06.2016	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement	Prêt Préfinancement CIR	Frais de recherche et développement de l'année 2013 éligible au Crédit d'Impôt Recherche	31.12.2013	100.000€	100.000€/ N/A	30.01.2016	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
SODISID	Prêt Extension de société	Programme de création d'emploi	25.07.2014	150.000€	150.000€/ N/A	12.2015	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou

⁸⁸ Lorsque les versements des subventions/prêts sont prévus par tranche ou échancier

Nom du prêteur	Nature	Objet	Date de conclusion	Montants accordés	Montants reçus/à recevoir ⁸⁸	Date d'échéance	Obligations liées à l'opération
							changement de contrôle
FEDER	Subvention	Projet Maculia	17.01.2013	300.000€ Réévaluée à 284.945€	166.371€/N/A Programme en cours de clôture	N/A	Oui Notification de modifications dans le statut du bénéficiaire
Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation)	Subvention Aide à la maturation (AIMA)	Etude de faisabilité galénique de l'amélioration de la biodisponibilité et de la stabilité de composés pour le traitement de la DMLA	04.11.2014	25.000€	15.000€ ⁹⁰ / 10.000€	N/A	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle

22.3. AUTRES CONTRATS

Le 25 novembre 2015, la Société a conclu avec Bios Analytique SAS un contrat de location de matériel permettant. Le contrat prend effet à la date de signature pour une durée de 36 mois, soit jusqu'au 25 novembre 2018. Le contrat prévoit expressément qu'au terme du contrat, la Société a la possibilité de (i) restituer le matériel, (ii) prolonger le terme du contrat d'une année ou (iii) acheter le matériel (pour un montant de 44.600€). Le loyer trimestriel est fixé à 13.134 euros. Le contrat impose à la Société d'être garantie par une assurance de responsabilité civile dans le cadre de son activité professionnelle ou à défaut de souscrire une assurance garantissant les risques de perte ou vol. Le déplacement du matériel hors des locaux d'installation est soumis à l'accord préalable de Bios Analytique. Bios Analytique peut résilier le contrat pour tout manquement à une obligation avec la mise en jeu d'une clause pénale d'un montant de 10% des loyers restant à échoir.

⁹⁰ A la date du présent document de base, la société a reçu 15.000 euros

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société situé au 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris.

Le présent Document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.biophytis.com/) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

A compter de l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché *Alternext* à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société (www.biophytis.com/).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les informations concernant les sociétés dans lesquelles Biophytis détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats figurent aux sections 7 « Organigramme » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du Document de référence.

26. GLOSSAIRE

Agonistes/antagonistes

Se dit de molécules qui, en se fixant sur des récepteurs, vont les activer ou au contraire les inactiver.

Amphipathique

Se dit de molécules organiques qui possèdent des régions dont les propriétés sont opposées (ex hydrophiles/hydrophobes). C'est une propriété que possèdent en particulier les détergents.

Anabolisme

Se dit des processus de synthèse des molécules organiques par les cellules.

Analoge (composé)

Substance apparentée à un principe actif naturel et qui possède des propriétés voisines.

Anticorps monoclonal

Un anticorps est une molécule dirigée spécifiquement contre une autre molécule, l'antigène. Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit, de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone). La pureté des anticorps monoclonaux leur permet une utilisation à des fins de diagnostic (pour identifier in vitro précisément un antigène recherché) mais aussi thérapeutique.

Angiotensinogène

L'angiotensinogène est une protéine plasmatique produite par le foie et précurseur de divers peptides comme l'angiotensine I et l'angiotensine II impliqués en particulier dans la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle.

Antioxydant

Substance capable de protéger les constituants cellulaires contre les substances oxydantes, et par exemple capables de « piéger » les radicaux libres.

Apoptose

Ce terme désigne un processus de mort cellulaire programmée.

Atrophie géographique

Il s'agit de la forme avancée de la DMLA sèche, au cours de laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien dégénère de place en place et qui est la cause d'une importante perte de vision.

Autocrine

Se dit d'une substance biologiquement active qui agit sur la cellule-même qui l'a produite (ex : la myostatine).

Barrière hémato-rétinienne

Ensemble des structures (jonctions cellulaires) qui empêchent la diffusion des protéines entre le sang et l'œil.

Bêta-bloquants

Se dit de molécules qui sont capables de bloquer l'activité d'une sous-catégorie (le type β) de récepteurs de la noradrénaline, un neurotransmetteur.

Cachexie

Etat d'affaiblissement extrême de l'organisme (perte de poids, atrophie musculaire) qui apparaît comme conséquence d'une pathologie (ex. cancer).

Caroténoïde

Les caroténoïdes sont des pigments jaunes, oranges ou rouges produits par les végétaux et que les animaux peuvent accumuler à partir de leur nourriture. Liposolubles, ils sont en général facilement assimilables par les organismes. Ils appartiennent à la famille chimique des terpénoïdes, formés à partir de la polymérisation d'unités à 5 atomes de carbone.

Catabolisme

Se dit des processus de dégradation des molécules organiques par les cellules.

Cellule adipeuse

Ces cellules également appelées « adipocytes » accumulent une grande quantité de réserves sous forme de lipides (triglycérides).

Cellules dendritiques

Ce sont des cellules du système immunitaire qui sont chargées de la « présentation des antigènes », une étape précoce des réponses immunitaires spécifiques.

Cellule pluri-nucléée/multinucléée

Se dit de cellules possédant plusieurs noyaux ; on parle aussi de syncytium. Ex. : les fibres musculaires striées.

Chimiothèques

Une chimiothèque est une banque de molécules naturelles ou synthétiques. Les chimiothèques peuvent contenir de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques.

Choroïde

La choroïde est l'une des couches de la paroi du globe oculaire, située entre la sclérotique à l'extérieur et la rétine à l'intérieur. C'est une couche richement vascularisée qui assure la nutrition de l'iris et des photorécepteurs rétiens.

CRO

Les CROs (Contract Research Organizations) sont des Sociétés de Recherche sous Contrat qui réalisent les travaux de recherche et développement nécessaires à l'élaboration et à la mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

Cytokines

Ces protéines sont des agents de communication entre les cellules et qui agissent généralement à courte distance de leur lieu de production (action paracrine ou autocrine).

Détergent cationique

Se dit d'une molécule amphipathique qui possède une région hydrophobe (lipophile) et une région hydrophile portant une charge électrique positive.

Développement clinique

Voir Etude clinique.

Drüsen

Les Drüsen sont des dépôts de matériel amorphe dans la rétine, situés entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire rétinien.

Dystrophies musculaires

Maladies qui se caractérisent par une dégénérescence progressive des muscles du corps, pouvant être d'origine diverse (génétique, vieillissement...).

Electro-rétinogramme

L'électro-rétinogramme (ERG) est un examen électro-physiologique. Il est réalisé dans des services spécialisés de neurophysiologie clinique ou en ophtalmologie et permet de mesurer l'activité électrique des photorécepteurs et de diagnostiquer certaines anomalies de la rétine. Il est réalisé grâce à un électro-rétinographe lors d'une électro-rétinographie.

Endothélium vasculaire

Il s'agit de la couche la plus interne des vaisseaux sanguins (et la seule au niveau des capillaires).

Epithélium pigmentaire rétinien (EPR)

C'est la couche externe pigmentée de la rétine, formée d'une couche monocellulaire, qui constitue la *barrière hémato-rétinienne* et qui entretient une relation étroite avec les photorécepteurs.

Etiologie

En médecine, l'étiologie est l'étude des causes et des facteurs d'une maladie.

Etude clinique

Un essai clinique (ou étude clinique) est une étude scientifique réalisée chez l'homme permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement (en particulier d'un médicament), d'une méthode de diagnostic ou plus généralement d'un facteur particulier (génétique, nutritionnel...).

On distingue classiquement 3 phases dans le développement d'un médicament jusqu'à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- *Phase 1* : une étude de phase I est le préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase pré-clinique. Il s'agit d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains. Cette phase permet également d'étudier la cinétique et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée. Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).

- *Phase 2* : ou « étude pilote » consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Population éligible : malades (souvent moins de 500). Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb. La phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades, alors que la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

- *Phase 3* : ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes

extrêmement onéreux, dont le financement peut être public ou privé (compagnies pharmaceutiques).

Fibre musculaire

Cellule contractile constitutive du tissu musculaire, également appelée myocyte.

Fonctionnalité musculaire

Exprime la capacité des muscles à se contracter et à développer une force suffisante pour assurer les mouvements.

GH

Hormone de croissance (Growth Hormone) produite par l'hypophyse qui agit en stimulant la production d'IGF-1 par le foie ainsi que par d'autres tissus (muscle).

Hémisynthèse

En chimie, une hémisynthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels contenant déjà une partie de la molécule visée.

Hépatocyte

Cellule de base constitutive du foie, qui sécrète la bile.

HOMA IR

L'HOMA (= Homeostasis Model Assessment) estime l'activité des cellules bêta du pancréas (qui produisent l'insuline) et la sensibilité des tissus à l'insuline. L'HOMA IR mesure plus spécialement l'Insulino-Résistance et est calculé à partir des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline. <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>

Homéostasie

Ensemble des mécanismes qui assurent le maintien autour d'une valeur stable de différents paramètres du milieu intérieur (glycémie, équilibre acido-basique, ...).

IGF-1

Facteur de croissance apparenté à l'insuline (Insulin-like Growth Factor I), produit en particulier (mais pas exclusivement) par le foie sous l'effet la GH.

Indication secondaire

Se dit à propos d'une utilisation d'un médicament utilisé prioritairement pour traiter une autre pathologie (ou d'autres symptômes).

Inflammation

Réaction immunitaire non spécifique qui se produit en réponse à des lésions tissulaires d'origines variées (physiques, chimiques, infectieuses, ...).

Isomériser/isomérisation

Transformation d'un composé chimique en un composé dont la conformation spatiale différente.

Leucine

Un des 20 acides aminés entrant dans la constitution des protéines.

Ligand (endogène)

Molécule produite par l'organisme et capable de se lier spécifiquement à un récepteur.

Linkage

Le linkage (liaison génétique) désigne le fait que deux ou plusieurs gènes ont tendance à être transmis conjointement d'un individu à sa descendance.

Lysosomes

Ce sont des organites se présentant sous forme de vésicules remplies d'enzymes digestives variées qui vont permettre de digérer le contenu des vésicules de phagocytose.

Macuneos

Dénomination commerciale ou pharmaceutique correspondant à la molécule BIO 201 développée par Biophytis.

Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt est une maladie rare, d'origine génétique. Cette pathologie associe une baisse d'acuité visuelle bilatérale à des lésions rétiniennes particulières. Il s'agit de la plus fréquente des rétinopathies maculaires héréditaires.

Membrane de Bruch

Il s'agit d'un ensemble de protéines et glycoprotéines (= lame basale) sur lequel reposent les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Métabolite

Un métabolite est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules. Ainsi, le glucose est un *métabolite*, contrairement au glycogène, qui est un polysaccharide de poids moléculaire très élevé.

On distingue les métabolites dits primaires des métabolites dits secondaires.

Les *métabolites* primaires sont directement impliqués dans les processus indispensables au développement normal et à la reproduction de la cellule. Ce sont par exemple des acides aminés, des acides carboxyliques, des alcools, des antioxydants, des nucléotides, des polyols ou encore des vitamines.

Les métabolites secondaires ne participent pas directement aux processus vitaux de la cellule, mais assurent néanmoins des fonctions écologiques importantes. Ce sont par exemple les antibiotiques et les pigments.

Microarrays

Ce sont des « puces à ADN », ensemble de molécules d'ADN fixées sur une petite matrice, qui permettent d'évaluer le niveau d'activité d'un ensemble de gènes au sein de cellules ou de tissus.

Microbiote

Ensemble des microorganismes trouvés dans un milieu donné (ex. dans le tube digestif).

Mitochondries

Organites cellulaires de forme globulaire ou allongée qui constituent les centrales énergétiques des cellules, au sein desquelles l'oxydation des molécules (glucides, lipides)

produit l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules. Un hépatocyte contient ainsi un millier de mitochondries.

Morbidité

Il s'agit d'un terme d'épidémiologie, qui exprime l'incidence ou prévalence d'une maladie.

Motoneurones

Cellules nerveuses dont le corps cellulaire est situé dans le système nerveux central (moëlle épinière) et qui innervent les muscles squelettiques, provoquant ainsi leur contraction.

Muscles squelettiques

Ils sont constitués de fibres musculaires pluri-nucléées regroupées en faisceaux et se contractent en réponse à une stimulation nerveuse d'origine centrale.

Myoblastes

Cellules souches présentes dans les muscles et capables de générer des fibres musculaires (= cellules satellites).

MyoD

Il s'agit de l'un des facteurs de transcription spécifiques du muscle qui orientent l'activité du génôme pour que des cellules évoluent en cellules musculaires.

Myogénine

Facteur de croissance qui favorisa la fusion des myoblastes pour former des myotubes plurinucléés, qui se différencieront ensuite en fibres musculaires.

Myopathie (myopathie de Duchenne, cardiomyopathie)

Ce sont des maladies neuro-musculaires qui se traduisent par une dégénérescence des muscles squelettiques ou cardiaques.

Myosine

Protéine présente sous forme de filaments au sein des fibres musculaires et qui, associée à l'actine, permet leur contraction.

Myostatine

La myostatine est un facteur protéique produit par les muscles et qui limite leur croissance. En son absence, les muscles connaissent une croissance très forte, même en l'absence d'activité physique.

Myotubes

Cellules plurinucléées formées par la fusion de myoblastes et qui se différencieront ensuite en fibres musculaires.

Oxydo-réduction

Une réaction d'oxydo-réduction est une réaction chimique au cours de laquelle deux substances échangent des électrons.

PBN

Le PBN = Phényl-*N-tert*-Butylnitrone est une molécule aux propriétés anti-oxydantes et utilisée comme témoin positif dans les tests de protection des yeux contre les dommages provoqués par la lumière bleue.

Peptide

Petite chaîne d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Au-delà d'une certaine taille, on parle de protéine.

Phagocytose

La phagocytose est le processus cellulaire par lequel se forment de grandes vésicules (= phagosomes) capables d'englober de grandes particules voire des cellules entières. Le contenu de ces vésicules est ensuite digéré par des enzymes apportées par des lysosomes.

Pharmacologie

Il s'agit d'une discipline scientifique qui étudie les interactions entre des substances actives et l'organisme, dans le but de développer des médicaments.

Phénotypique

En génétique, le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu. Très souvent, l'usage de ce terme est plus restrictif : le phénotype est alors considéré au niveau d'un seul caractère, à l'échelle cellulaire ou encore moléculaire.

Photorécepteur

Le terme photorécepteur désigne un neurone sensoriel sensible à la lumière que l'on trouve sur la couche postérieure de la rétine. On distingue des cônes présents dans la rétine centrale et des bâtonnets présents dans la rétine périphérique.

Pigment visuel

Voir rhodopsine.

Polymédication

La polymédication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée » ou par « l'administration d'un nombre excessif de médicaments ».

Prandial (post-prandial)

Se dit de la période qui suit la prise d'un repas.

Protéasome

Structure formée par l'association de protéines particulières dont le rôle est de dégrader les protéines intracellulaires reconnues comme « anormales » et étiquetées comme telles.

Protéine G

La protéine G est une protéine qui permet le transfert d'informations à l'intérieur de la cellule. Elle participe ainsi à un mécanisme appelé transduction du signal.

À la suite d'une activation d'un récepteur situé sur la surface de la cellule, la protéine G qui est liée à ce récepteur va pouvoir avoir un effet inhibiteur ou excitateur à l'intérieur de la cellule via une cascade de signalisation.

Protéolyse

Processus de dégradation des protéines par coupure des liaisons peptidiques qui unissent les acides aminés entre eux, réalisée par des enzymes appelées protéases ou peptidases.

Protéosynthèse

Processus de formation des protéines par accrochage des acides aminés en chaînes selon une séquence spécifique.

Radicaux libres

Ce sont des atomes ou des structures poly-atomiques possédant un électron non apparié, qui réagissent avec les molécules voisines en leur arrachant l'électron qui leur manque et peuvent ainsi provoquer des réactions en chaîne. Les principaux sont le radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$, le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$ et le protoxyde d'azote $NO^{\cdot}$.

Recherche translationnelle

La recherche translationnelle associe la recherche fondamentale (en laboratoire) et la recherche clinique (sur le patient) au sein d'une même structure, ce qui permet de réaliser toutes les étapes de la recherche depuis ses aspects fondamentaux jusqu'à son application chez le patient.

Rétinopathie

La rétinopathie est un terme qui désigne toutes les affections qui touchent la rétine. On l'emploie parfois par opposition au terme rétinite pour désigner celles qui ne sont pas de nature infectieuse.

Rhodopsine

La rhodopsine est un pigment photosensible présent dans les cellules photoréceptrices de la rétine. Elle est formée par l'association d'une protéine, l'opsine, et d'une petite molécule, le rétinal.

SARM

Les SARM (pour « Selective Androgen Receptor Modulator ») sont une nouvelle classe de ligands des récepteurs des hormones mâles (androgènes) comme la testostérone.

Sarconeos

Dénomination commerciale ou pharmaceutique correspondant à la molécule BIO 101 développée par Biophytis.

Screening

Processus de sélection utilisant un test d'activité biologique réalisé sur un ensemble de substances.

Sérumalbumine

Il s'agit de la protéine majeure produite par le foie et présente à forte concentration dans le plasma sanguin.

siRNA

Les siRNA sont de petits ARN (acides ribonucléiques) interférents qui peuvent s'associer spécifiquement à certaines séquences d'ARN messagers et ainsi empêcher l'expression des gènes à partir desquels ces ARNs ont été formés.

Stress oxydatif

Le stress oxydatif (ou oxydant) définit l'agression des constituants de la cellule par des espèces activées de l'oxygène (ROS = Reactive Oxygen Species).

Système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (RAS) également appelé système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est un système hormonal complexe qui régule la pression sanguine et l'équilibre hydrominéral. On a montré récemment qu'il possède d'autres fonctions.

Tissu adipeux

Tissu constitué par des cellules riches en lipides ou adipocytes. On distingue en particulier le tissu adipeux sous-épidermique périphérique et le tissu adipeux viscéral (intra-abdominal).

Toxine

Substance susceptible de léser ou tuer les cellules ou l'organisme, pouvant avoir des origines variées : formée par l'organisme (déchet), provenant de l'alimentation ou produite par des microorganismes pathogènes, ...

Tractus digestif

C'est l'ensemble des organes utilisés pour ingérer, digérer et absorber les aliments.

Traitement chronique

De longue durée. Se dit d'un traitement « à vie » ou sur une longue période.

UPMC, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

L'UPMC est une université parisienne, héritière de l'ancienne Sorbonne, spécialisée en sciences et médecine répartis principalement entre les campus de Jussieu (dans le Quartier latin de Paris) pour les sciences, et des campus hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Trousseau et Tenon pour la médecine. Elle accueille environ 32 000 étudiants (21 000 en sciences et 11 000 en médecine). 4 500 enseignants-chercheurs et chercheurs y travaillent, et elle héberge 125 laboratoires de recherche. Au classement de Shanghai 2014, l'UPMC a confirmé ses positions en étant la première université de recherche française, la 6e européenne, et progressant légèrement au niveau mondial à la 35e position.

27. ANNEXES

27.1. COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2015

27.1.1. Bilan – Actif

BIOPHYTIS Bilan - Actif en euros	Notes	31/12/2015			31/12/2014
		Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes	Valeurs nettes
Capital souscrit non appelé					
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement					
Frais de développement	3.1				1 050 813
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	2 411 869	168 040	2 243 829	170 092
Autres immobilisations incorporelles					
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains					
Constructions					
Installations techniq., matériel, outillage	3.1	27 953	27 953		
Autres immobilisations corporelles	3.1	45 721	37 907	7 814	4 302
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	295 919	295 000	919	
Créances rattachées à des participations	3.2	603 000	603 000		
Autres immobilisations financières	3.2	367		367	339
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		3 384 829	1 131 900	2 252 929	1 225 546
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières, approvisionnements					
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances, acomptes versés/commandes	4	52 745		52 745	
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés					
Autres créances	4	1 171 334		1 171 334	346 032
Capital souscrit et appelé, non versé					
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	5	50 031		50 031	
Disponibilités	5	9 669 770		9 669 770	694
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	6	209 375		209 375	205
TOTAL ACTIF CIRCULANT		11 153 255		11 153 255	346 931
Prime de remboursement des obligations					
Ecarts de conversion actif					
TOTAL ACTIF		14 538 084	1 131 900	13 406 184	1 572 476

27.1.2. Bilan – Passif

BIOPHYTIS Bilan - Passif en euros	Notes	31/12/2015	31/12/2014
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	7	1 239 100	753 927
Primes d'émission, de fusion, d'apport	7	19 071 263	4 531 610
Ecarts de réévaluation			
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves			
Report à nouveau	7	(5 718 205)	(5 181 793)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)		(2 874 287)	(536 412)
Subventions d'investissements	10		496 015
Provisions réglementées			
TOTAL CAPITAUX PROPRES		11 717 871	63 347
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées	11	332 522	239 922
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		332 522	239 922
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	9		3 700
Provisions pour charges			
TOTAL PROVISIONS			3 700
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	13	182 500	182 500
Concours bancaires courants		1 520	15 384
Emprunts, dettes fin. Divers	14	151 395	306 862
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	15	605 544	377 643
Dettes fiscales et sociales	15	359 913	383 117
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	15	919	
Autres dettes	15	54 000	
COMPTES DE REGULARISATION			
Produits constatés d'avance			
TOTAL DETTES		1 355 791	1 265 506
Ecarts de conversion passif			
TOTAL PASSIF		13 406 184	1 572 476

27.1.3. Compte de résultat

BIOPHYTIS			
Compte de résultat en euros	Notes	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Ventes de marchandises			
Production vendue		7 286	5 847
CHIFFRE D'AFFAIRES NET		7 286	5 847
Production stockée			601 196
Subventions d'exploitation	14	60 816	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		8 671	7 942
Autres produits		29	
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		76 802	614 985
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises			
Variation de stock de marchandises			
Achats matières premières, autres approvisionnements		142 748	28 691
Variations de stock de matières premières et approvisionnements			
Autres achats et charges externes		1 142 219	333 616
Impôts, taxes et versements assimilés		20 329	15 257
Salaires et traitements		767 571	457 764
Charges sociales		329 915	197 683
DOTATIONS D'EXPLOITATION			
Dotations aux amortissements sur immobilisations		58 849	388 813
Dotations aux provisions sur actif circulant			
Dotations aux provisions pour risques et charges			
Autres charges		54 018	(8 863)
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		2 515 649	1 412 961
RESULTAT D'EXPLOITATION		(2 438 847)	(797 976)
Produits financiers	18	72 883	
Charges financières	18	235 849	36 421
RESULTAT FINANCIER		(162 966)	(36 421)
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(2 601 813)	(834 397)
Produits exceptionnels	19	500 121	160 309
Charges exceptionnelles	19	1 226 477	15 428
RESULTAT EXCEPTIONNEL		(726 356)	144 881
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise			
Impôts sur les bénéfices	20	(453 882)	(153 104)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		(2 874 287)	(536 412)

27.1.4. Annexe des comptes annuels

(Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en 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 2015.

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 2015 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 15 mars 2016.

• 1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, la société Biophytis développe de nouveaux candidats médicaments à partir de phytonutriments impliqués dans les processus du vieillissement.

Les recherches de Biophytis se concentrent sur le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Adresse du siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 492 002 225 RCS de PARIS

Forme de la Société : Société Anonyme

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

• 1.2 Evènements marquants

Exercice clos le 31 décembre 2015

Décembre 2015 :

- La Société annonce la nomination du Dr Roger A. Fielding comme Conseil Scientifique dans le cadre du développement du programme Sarcob.
- La Société annonce la nomination de Pierre J. Dilda au poste de Directeur de la Recherche.

Novembre 2015 :

- La Société annonce l'ouverture d'une filiale aux Etats-Unis.

Septembre 2015 :

- La Société annonce le démarrage de la production des lots cliniques de BIO101, première étape des essais cliniques de phase 2b dans l'obésité sarcopénique.
- Emission et attribution gratuite de 424 200 BSPCE au profit du management et de salariés, décidée lors du conseil d'administration du 23 septembre 2015.

Août 2015 :

- Placement privé : la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain et lève 6 millions d'euros par l'émission de 666 700 actions nouvelles.

- Emission et attribution de 54 000 BSA au prix de 0,80€ au profit d'administrateurs, décidée lors du conseil d'administration du 4 août 2015.

Juillet 2015 :

- La Société s'est introduite en bourse sur Alternext Paris et réalise une augmentation de capital de 10 millions d'euros par l'émission de 1 672 500 actions nouvelles. L'ouverture des négociations intervient le 13 juillet 2015.
- Emission de 270 414 BSA_{2015D} au prix de 0,60 €, au profit d'investisseurs, conformément au contrat d'obligations Biophytis_{2015D} et suite à la levée de la condition suspensive liée à l'introduction en bourse de la Société.
- Recrutement de Philippe Dupont au poste de Directeur des Opérations.

Juin 2015:

- Emission d'obligations convertibles Biophytis_{2015D} pour un montant total de 1 475 K€, décidée lors du conseil d'administration du 17 juin 2015.

Mai 2015:

- Changement de forme juridique : Biophytis a été transformée en Société Anonyme en date du 22 mai 2015.
- Division par cinq de la valeur nominale des actions, la ramenant de 1,00 € à 0,20 € le 22 mai 2015. Le montant du capital social reste inchangé.
- Emission et attribution gratuite de 195 000 BSPCE au profit du management, décidée lors de l'assemblée générale du 22 mai 2015.
- Emission d'obligations convertibles Biophytis_{2015C} réservée au management pour un montant total de 250 K€, décidée lors de l'assemblée générale du 27 mai 2015.
- Recrutement de Philippe Guillet au poste de Directeur Médical

Avril 2015 :

- Rééchelonnement des remboursements BPI France : le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société un rééchelonnement des remboursements du prêt participatif, du prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche, et de l'avance remboursable Quinolita.

Février 2015 :

- Obtention d'une avance remboursable : la Société a signé avec BPI France un contrat d'avance remboursable pour un montant total de 260 K€ en date du 4 février 2015. Elle concerne la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

• 1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Février 2016 :

- La Société annonce la nomination du Dr Ivana Kim comme Conseil Scientifique dans le cadre du développement du programme Maculia.

Mars 2016 :

- La Société annonce avoir reçu l'avis scientifique officiel de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, l'autorité réglementaire belge) sur le plan de développement clinique et réglementaire de SARCOB BIO101.
- La Société recrute le Dr Susanna Del Signore comme Directeur Médical. Il est prévu de nommer le Dr Philippe Guillet, qui occupait ce poste depuis mai 2015, au Comité Scientifique de la Société.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

• 2.1 Principe d'établissement des comptes

Les comptes de la Société BIOPHYTIS ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (ANC 2014-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la Réglementation Comptable).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

• 2.2 Changements de méthodes comptables

Plusieurs changements de méthodes comptables ont été opérés en 2015 en raison des changements exceptionnels intervenus dans la situation de la société durant cet exercice, directement liés à l'évolution de ses activités de recherche-développement de candidats médicaments dans le domaine de la santé humaine et son financement à court et moyen terme.

Ces derniers se matérialisent par :

- le processus d'internationalisation croissante et de développement significatif des projets de R&D,
- la structure capitalistique et financière de la société : première introduction en bourse au cours de l'exercice 2015, entrée dans le capital d'investisseurs étrangers de dimension internationale (notamment aux Etats Unis), recherche de nouveaux investisseurs étrangers.

Les changements comptables opérés répondent à la nécessaire adoption de règles et méthodes comptables en phase avec les pratiques sectorielles les plus généralement admises et rencontrées, ce à des fins de meilleure information financière, homogénéité et comparabilité, dans la perspective de lever les fonds nécessaires au financement des orientations stratégiques et opérationnelles de la société.

Certains changements comptables ont ainsi engendré l'abandon de méthodes dites préférentielles au profit de méthodes comptables et pratiques sectorielles les plus couramment rencontrées et acceptées ;

ces dernières autorisant une information financière de meilleure qualité adaptée à la situation actuelle de la société et à ces changements exceptionnels décrits ci-avant. Il s'agit là d'un cas dérogatoire et exceptionnel notamment autorisé par la doctrine du Conseil National de la Comptabilité dans un contexte de changement exceptionnel dans la situation de l'entreprise avec comme condition la recherche d'une meilleure information (avis CNC n° 97.06 du 18/06/1997).

Les changements comptables ont été effectués conformément aux dispositions légales, réglementaires et doctrinales applicables en la matière :

- Article 11 du Code de commerce relatif au principe de permanence des méthodes et à ses exceptions.
- Article 121-5 du Règlement du Comité de la Réglementation Comptable ANC 2014-03 (plan comptable général) relatif aux principes et dérogations en matière de permanence des règles et procédures comptables.
- Article 122-1 du Règlement du Comité de la Réglementation Comptable ANC 2014-03 (plan comptable général) relatif aux modifications des méthodes d'évaluation et de présentation des comptes.
- Article 122-2 du Règlement du Comité de la Réglementation Comptable ANC 2014-03 (plan comptable général) relatif aux incidences des changements de méthodes.
- Avis n° 97.06 du 18/06/1997 du Conseil National de la Comptabilité relatif aux changements comptables.

Les changements de méthodes comptables concernent ainsi le traitement des éléments suivants :

- Frais de recherche et développement,
- Frais de dépôt, maintenance et protection des brevets internes,
- Subventions.

L'impact de ces changements comptables a été constaté dans le compte de résultat 2015 (charges et produits exceptionnels) en raison de l'application de règles fiscales, conformément aux dispositions dérogatoires prévues par l'article 122-2 du plan comptable général.

Le traitement comptable retenu permet de bénéficier de l'économie d'impôt inhérente aux changements comptables effectués de façon rétrospective à travers la constatation d'une charge déductible (frais de développement et brevets), contrairement au traitement standard qui prévoit une imputation directe dans les capitaux propres interdisant toute déductibilité selon la position de la Direction Générale de la Fiscalité (non déductibilité d'une charge imputée sur les capitaux propres même si par nature elle est déductible / déductibilité d'une charge conditionnée par sa constatation en résultat).

L'impact de ces changements de méthodes étant négatif, l'effet d'impôt exigible est nul et n'a engendré aucune écriture comptable.

La synthèse des changements de méthodes opérés en 2015 est la suivante :

Eléments concernés	Règles et méthodes appliquées jusqu'au 31/12/2014	Changement comptable au 01/01/2015	Impact dans le compte de résultat 2015
Frais de R&D	Activation / poste "203" Amortissement sur 3 ans	Constatation en charges d'exploitation	(1 050 813)
Frais / brevets internes	Activation / poste "205" Amortissement sur 3 ans	Constatation en charges d'exploitation	(70 092)
Subvention d'investissement	Capitaux propres / poste "138" Echelonnement sur la durée d'amortissement des immobilisations concernées	Constatation en produits d'exploitation	496 421
Total			(624 485)

Le tableau suivant synthétise les incidences des changements de méthodes comptables sur le résultat et les capitaux propres de l'exercice 2014 :

Éléments concernés	Incidence sur le résultat 2014	Incidence totale sur les capitaux propres 2014 (hors subventions)	Incidence totale sur les capitaux propres 2014
Frais de R&D	(263 386)	(1 050 813)	(1 314 199)
Frais / brevets internes	94 805	(70 092)	-
Subvention d'investissement		496 421	
TOTAL	(168 581)	(624 485)	(1 314 199)

Frais de développement

Conformément aux pratiques sectorielles les plus fréquemment rencontrées et acceptées, les travaux de développement sont constatés en charges en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de développement, les six critères d'activation prévus par l'article 212-3 du Plan comptable (caractère identifiable, contrôle par la société, avantages économiques futurs, utilisation sur une durée supérieure à un exercice, possibilité d'évaluation fiable) n'étant réputés remplis qu'une fois l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, ce qui n'est pas encore le cas de la société.

La valeur nette comptable des frais de développement constatée au 31/12/2014 a été imputée en 2015 dans le poste de charges exceptionnelles « changement de méthode comptable » pour un montant total de 1 050 813 € suite au changement de méthode comptable concernant ce type de frais.

Les frais de développement immobilisés jusqu'au 31/12/2014 concernaient essentiellement les projets Maculia et Sarcob, la société estimant qu'ils répondaient aux différents critères prévus en la matière par l'article 212-3 du Plan comptable. Leur amortissement s'effectuait selon le mode linéaire sur les 3 années suivant celle de l'engagement des dépenses.

Frais de brevets internes

Le traitement des frais de gestion des brevets internes suit logiquement celui retenu pour les frais de développement (cohérence et homogénéité dans l'approche).

La valeur nette comptable des frais de brevets internes constatée au 31/12/2014 a été imputée en 2015 dans le poste de charges exceptionnelles « changement de méthode comptable » pour un montant total de 70 092 € suite au changement de méthode comptable concernant ce type de frais.

Subventions

La Société a bénéficié de subventions afin de financer des activités à long terme de développement, essentiellement sur les projets Maculia et Sarcob.

Les subventions reçues ont été étalées sur la même durée et au même rythme que l'amortissement de l'immobilisation créée au moyen de la subvention.

Le traitement des subventions suit logiquement celui retenu pour les frais de développement (cohérence et homogénéité dans l'approche).

La subvention d'investissement nette constatée au 31/12/2014 a été imputée en 2015 dans le poste de produits exceptionnels « changement de méthode comptable » pour un montant total de 496 015 € suite au changement de méthode comptable opéré.

• 2.3 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de brevets et de marques achetés.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production.

Les immobilisations avec une durée de vie définie sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la Société, soit :

Éléments	Durées d'amortissement
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets (20 ans) – Linéaire
Logiciels	3 à 5 ans - Linéaire

La valeur des actifs incorporels est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. Le test consiste à rapprocher la valeur nette comptable de ces actifs des flux de trésorerie futurs sur la base de plans à moyen terme. Lorsque la valeur nette comptable est supérieure à la valeur des flux de trésorerie actualisés, une dépréciation est comptabilisée correspondant à l'écart entre la somme de ces flux et la valeur nette comptable.

Depuis l'ouverture de l'exercice 2015, les dépenses liées à l'enregistrement des brevets et à la recherche et au développement des produits sont enregistrées en charges (cf. Note 2.2 Changements de méthodes comptables).

• 2.4 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 :

Éléments	Durées d'amortissement
Matériel laboratoire	3 à 5 ans – Linéaire
Installations et agencements	5 ans – Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 ans – Linéaire
Mobilier de bureau	3 à 5 ans – Linéaire

• 2.5 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.

• 2.6 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 des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

Crédit d'Impôt Recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans le compte de résultat au crédit de la ligne « impôts sur les bénéfices ».

Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi

Conformément à la note d'information de l'ANC du 28 février 2013, le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE) est comptabilisé en diminution des charges de personnel. L'excédent de crédit d'impôt constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes. Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherche et développement.

Subventions

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

Depuis l'ouverture de l'exercice 2015, 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 (cf. Note 2.2 Changements de méthodes comptables).

• 2.7 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.

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

• 2.8 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 - actif font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

- **2.9 Provisions pour risques et charges**

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

- **2.10 Indemnité de départs à la retraite**

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

- **2.11 Emprunts**

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

- **2.12 Avances conditionnées**

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société ou pour la prospection commerciale territoriale, dont les remboursements sont conditionnels, sont présentées au passif sous la rubrique « Avances conditionnées » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 11.

L'opération peut se dénouer soit :

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

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

- **2.13 Frais de recherche et développement**

Depuis l'ouverture de l'exercice 2015, les frais de recherche et développement des produits sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont supportés (cf. Note 2.2 Changements de méthodes comptables).

- **2.14 Distinction résultat courant et résultat exceptionnel**

Le résultat courant enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant. Il s'agit notamment des éléments suivants :

- Dotations et reprises aux amortissements sur immobilisations,
- Subventions d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

- **2.15 Résultat financier**

Le résultat financier comprend principalement :

- des dotations aux dépréciations sur créances rattachées,

- des charges d'intérêts liées aux emprunts,
- des intérêts perçus au titre des comptes à terme,
- des gains et pertes sur cessions d'actions propres.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

• 3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2014	Acquisitions	Cessions	Autres mouvements (1)	31/12/2015
Frais d'établissement et de développement	2 542 827			(2 542 827)	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	316 849	2 300 559		(205 540)	2 411 868
Total immobilisations incorporelles	2 859 676	2 300 559	-	(2 748 367)	2 411 868
Installations techniques, matériel et outillages industriels	27 953				27 953
Installations générales, agencements, aménagements	13 954				13 954
Matériel de bureau, informatique, mobilier	26 136	5 631			31 767
Total immobilisations corporelles	68 043	5 631	-	-	73 674
TOTAL GENERAL	2 927 719	2 306 190	-	(2 748 367)	2 485 542

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2014	Dotations	Reprises	Autres mouvements (1)	31/12/2015	Valeurs nettes 31/12/2015
Frais d'établissement et de développement	1 492 013			(1 492 013)	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	146 758	156 729		(135 448)	168 039	2 243 829
Total immobilisations incorporelles	1 638 771	156 729	-	(1 627 461)	168 039	2 243 829
Installations techniques, matériel et outillages industriels	27 953				27 953	-
Installations générales, agencements, aménagements	12 689	323			13 012	942
Matériel de bureau, informatique, mobilier	23 099	1 796			24 895	6 872
Total immobilisations corporelles	63 741	2 119	-	-	65 860	7 814
TOTAL GENERAL	1 702 512	158 848	-	(1 627 461)	233 899	2 251 643

(1) Les autres mouvements sont liés au changement de méthodes comptables opéré à l'ouverture de l'exercice 2015. Cf. note 2.2. La valeur nette des frais de R&D et de brevets de 1 121 K€ au 31 décembre 2014 a été constatée en charges exceptionnelles (Cf. note 19).

En juillet 2015, la Société s'est portée acquéreur de quote-part de copropriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour un montant total de 2 300 K€.

La Société dispose de la marque Biophyta (valeur brute : 100 K€). Celle-ci a été intégralement dépréciée au cours de l'exercice 2015 compte tenu de l'absence de perspective de flux de trésorerie futurs.

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2013	Acquisitions	Cessions	31/12/2014
Frais d'établissement et de développement	1 941 631	601 196		2 542 827
Autres postes d'immobilisations incorporelles	271 629	61 855	(16 635)	316 849
Total immobilisations incorporelles	2 213 260	663 051	(16 635)	2 859 676
Installations techniques, matériel et outillages industriels	27 953			27 953
Installations générales, agencements, aménagements	13 954			13 954
Matériel de bureau, informatique, mobilier	23 477	2 659		26 136
Total immobilisations corporelles	65 384	2 659	-	68 043
TOTAL GENERAL	2 278 644	665 710	(16 635)	2 927 719

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2013	Dotations	Reprises	31/12/2014	Valeurs nettes 31/12/2014
Frais d'établissement et de développement	1 154 204	337 809		1 492 013	1 050 814
Autres postes d'immobilisations incorporelles	115 887	43 692	(12 821)	146 758	170 091
Total immobilisations incorporelles	1 270 091	381 501	(12 821)	1 638 771	1 220 905
				-	-
Installations techniques, matériel et outillages industriels	24 404	3 550		27 953	-
Installations générales, agencements, aménagements	10 615	2 073		12 689	1 265
Matériel de bureau, informatique, mobilier	21 411	1 688		23 099	3 037
Total immobilisations corporelles	56 430	7 311	-	63 741	4 302
TOTAL GENERAL	1 326 521	388 812	(12 821)	1 702 512	1 225 207

• 3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2014	Augmentations	Diminutions	31/12/2015
Autres participations	295 000	919		295 919
Créances rattachées à des participations	580 000	23 000		603 000
Autres immobilisations financières	339	28		367
Total immobilisations financières	875 339	23 947	-	899 286

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2014	Dotations	Reprises	31/12/2015	Valeurs nettes 31/12/2015
Autres participations	295 000			295 000	919
Créances rattachées à des participations	580 000	23 000		603 000	-
Autres immobilisations financières	-			-	367
Total immobilisations financières	875 000	23 000	-	898 000	1 286

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2013	Augmentations	Diminutions	31/12/2014
Autres participations	295 000			295 000
Créances rattachées à des participations	563 000	17 000		580 000
Autres immobilisations financières	313	26		339
Total immobilisations financières	858 313	17 026	-	875 339

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2013	Dotations	Reprises	31/12/2014	Valeurs nettes 31/12/2014
Autres participations	295 000			295 000	-
Créances rattachées à des participations	563 000	17 000		580 000	-
Autres immobilisations financières	-			-	339
Total immobilisations financières	858 000	17 000	-	875 000	339

Les immobilisations financières sont constituées de :

- titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 000 € et 603 000 €, intégralement dépréciés compte tenu de l'absence d'activité de cette filiale depuis 2010.
- titres de participation de la filiale Biophytis Inc. pour 919 €, créée en septembre 2015.

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » aux 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2015		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations (1)	603 000		603 000
Autres immobilisations financières	367		367
Total de l'actif immobilisé	603 367	-	603 367
De l'actif circulant			
Etat - Crédit Impôt Recherche (2)	453 882	453 882	
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises (3)	3 093	3 093	
Taxe sur la valeur ajoutée (4)	617 631	617 631	
Avances et acomptes versés sur commandes	52 745	52 745	
Groupe (5)	45 328	45 328	
Autres débiteurs	50 400	50 400	
Fournisseurs débiteurs	1 000	1 000	
Total de l'actif circulant	1 224 079	1 224 079	-
Charges constatées d'avance	209 375	209 375	
Total général	2 036 821	1 433 454	603 367

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2014		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations (1)	580 000		580 000
Autres immobilisations financières	339		339
Total de l'actif immobilisé	580 339	-	580 339
De l'actif circulant			
Etat - Crédit Impôt Recherche (2)	153 104	153 104	
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises (3)	7 379	7 379	
Taxe sur la valeur ajoutée (4)	160 481	160 481	
Subventions à recevoir	25 000	25 000	
Fournisseurs débiteurs	68	68	
Total de l'actif circulant	346 032	346 032	-
Charges constatées d'avance	205	205	
Total général	926 576	346 237	580 339

- (1) Les créances rattachées à des participations correspondent aux créances détenues sur la filiale Biophytis Brasil
- (2) En l'absence de résultat imposable, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation :
- CIR 2015 : 453 882 € remboursement prévu sur 2016
 - CIR 2014 : 153 104 € montant remboursé en 2015
- (3) En l'absence de résultat imposable, et compte tenu de son statut de PME Communautaire, la Société peut demander le remboursement du Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») l'année suivant sa constatation :
- CICE 2015 : 3 093 € demande de remboursement effectuée en 2016
 - CICE 2014 : 7 379 € montant remboursé en 2015
- (4) Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.
- (5) Les créances groupe sont relatives à la filiale Biophytis Inc.

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 euros)	31/12/2015	31/12/2014
Contrat de liquidité	321 692	-
Comptes à terme	9 002 188	-
Comptes bancaires et caisse	395 922	694
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	9 719 801	694

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 271 K€,
- d'actions propres pour 50 K€.

Les dépôts à terme pour 9 000 K€ au 31 décembre 2015 ont des échéances de moins de trois mois.

Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris, la Société a signé un contrat de liquidité avec la Banque Invest Securities afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 000 euros à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

Note 6 : Comptes de régularisation

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

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Prestations de recherche	198 591	-
Locations mobilières	5 823	-
Divers	4 961	205
Total des charges constatées d'avance	209 375	205

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

Il n'y a pas de produits constatés d'avance aux 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.

Note 7 : Capitaux propres

• 7.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2014 et 2015 s'analyse comme suit :

BIOPHYTIS Variation des capitaux propres Montant en euros	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Report à nouveau	Réserves et résultat	Capitaux propres (hors subventions)	Subventions d'investissement	Capitaux propres totaux
Au 31 décembre 2013	753 927	753 927	4 531 610	(4 787 778)	(394 015)	103 744	374 598	478 342
Affectation du résultat 2013				(394 015)	394 015	-		-
Résultat net 2014					(536 412)	(536 412)		(536 412)
Variation des subventions d'investissement							121 417	121 417
Au 31 décembre 2014	753 927	753 927	4 531 610	(5 181 793)	(536 412)	(432 668)	496 015	63 347
Affectation du résultat 2014				(536 412)	536 412	-		-
Résultat net 2015					(2 874 287)	(2 874 287)		(2 874 287)
Division de la valeur nominale	3 015 708					-		-
Emission d'actions	2 339 200	467 840	15 567 460			16 035 300		16 035 300
Souscription de BSA			205 448			205 448		205 448
Exercice de BSA	86 666	17 333	517 063			534 396		534 396
Frais relatifs à la levée de fonds			(1 750 318)			(1 750 318)		(1 750 318)
Variation des subventions d'investissement							(496 015)	
Au 31 décembre 2015	6 195 501	1 239 100	19 071 263	(5 718 205)	(2 874 287)	11 717 871	-	11 717 871

Le 22 mai 2015, l'assemblée générale a décidé de diviser par cinq la valeur nominale des actions composant le capital social, en la ramenant d'un euro (1 €) à vingt centimes d'euro (0,20 €) sans modification du capital social.

Le 10 juillet 2015, la Société s'introduit sur le marché Alternext Paris. A cette occasion, elle a émis 1 672 500 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 334 500 €.

Le 4 août 2015, la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain par l'émission de 666 700 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 133 340 €.

Par ailleurs, suite à l'exercice de BSA au cours de l'exercice (cf. note 8), le capital social a augmenté de 17 333,20 € par émission de 86 666 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

• 7.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2015	31/12/2014
Capital (en euros)	1 239 100	753 927
Nombre d'actions	6 195 501	753 927
dont Actions ordinaires	6 195 501	267 000
dont Actions catégorie Pbis	-	293 782
dont Actions catégorie P2	-	175 099
dont Actions catégorie A	-	18 046
Valeur nominale (en euros)	0,20 €	1,00 €

Le capital social est fixé à la somme de 1 239 100,20 €. Il est divisé en 6 195 501 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Ce nombre s'entend hors bons de souscription d'actions (« BSA ») et « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

Actions de préférence Pbis, P2 et A

Dans le cadre d'une dissolution, liquidation, ces actions donnent droit à répartition préférentiel de la contrepartie globale résultant d'une telle opération.

Celles-ci ont perdu l'ensemble de leurs privilèges et ont été automatiquement converties en actions ordinaires lors de l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Alternext Paris.

Gestion du capital

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

A ce titre, un contrat de liquidité a été signé avec la Banque Invest Securities. Au 31 décembre 2015, la Société détient 4 518 actions propres.

• 7.3 Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices présentés.

Note 8 : Instruments de capitaux propres

• 8.1 Bons de souscription d'actions émis au profit d'investisseurs financiers

Dans le cadre du contrat d'obligations Biophytis_{2015D} émis par la Société le 5 juin 2015, la Société a réservé aux titulaires d'obligations la souscription d'un nombre de BSA_{2015D} égal au nombre d'actions ordinaires auxquelles ils ont souscrit dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée lors de l'introduction en bourse de la Société. A ce titre, la Société a attribué 270 414 BSA_{2015D} le 10 juillet 2015.

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA _{2015D}	10/07/2015	270 414	10/07/2019	6,00 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2015	
BSA _{2015D}	10/07/2015	-	270 414	(80 666)		189 748	189 748
Total		-	270 414	(80 666)	-	189 748	189 748

• 8.2 Bons de souscription d'actions

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	54 000	04/08/2019	8,40 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2015	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	-	54 000	(6 000)		48 000	48 000
Total		-	54 000	(6 000)	-	48 000	48 000

- 8.3 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000	22/05/2019	2,06 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200	23/09/2019	10,70 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000	04/12/2019	10,70 €

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

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	Intégralement acquis à la date d'attribution		
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	1/3 au 23/09/2015	1/3 au 23/09/2016	1/3 au 23/09/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	1/3 au 4/12/2015	1/3 au 4/12/2016	1/3 au 4/12/2017

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites (1)
		31/12/2014	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2015	
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	-	195 000			195 000	195 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	-	424 200			424 200	424 200
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	-	20 000			20 000	20 000
Total		-	639 200	-	-	639 200	639 200

(1) Etant précisé que certains bons sont en cours d'acquisition des droits

- 8.4 Instruments de capitaux propres attribués à des dirigeants

	Décision d'émission et d'attribution	Type	Emis attribués et souscrits	Attribués et susceptibles d'être souscrits	Exercés	Exercables à la clôture 31/12/2015	Exercables sous conditions	Caducs
Stanislas VEILLET	22/05/2015	BSPCE	58 500			58 500	-	
	23/09/2015	BSPCE	198 800			66 266	132 534	
	TOTAL		257 300	-	-	124 766	132 534	-
Nadine COULM	04/08/2015	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		18 000	-	-	6 000	12 000	-
Marie Claire JANAILHAC FRITSCH	04/08/2015	BSA	18 000		6 000	-	12 000	
	TOTAL		18 000	-	6 000	-	12 000	-
Jean Gérard GALVEZ	04/08/2015	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		18 000	-	-	6 000	12 000	-

Note 9 : Provisions pour risques et charges et provisions pour dépréciation

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2015				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Autres provisions pour charges	3 700		3 700		-
Total provisions pour risques et charges	3 700	-	3 700	-	-
	Montant début exercice	Dotations	Reprises		Montant fin exercice
Provision sur immobilisations incorporelles		100 000			100 000
Provisions sur immobilisations financières	875 000	23 000			898 000
Total provisions pour dépréciations	875 000	23 000	-	-	898 000
Total général	878 700	23 000	3 700	-	898 000

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2014				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Autres provisions pour charges		3 700			3 700
Total provisions pour risques et charges	-	3 700	-	-	3 700
	Montant début exercice	Dotations	Reprises		Montant fin exercice
Provisions sur immobilisations financières	858 000	17 000			875 000
Total provisions pour dépréciations	858 000	17 000	-	-	875 000
Total général	858 000	20 700	-	-	878 700

Litiges et passifs

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Provisions pour dépréciations

- Cf. Note 3.1 pour les dépréciations des immobilisations incorporelles
- Cf. Note 3.2 pour les dépréciations des immobilisations financières

Note 10 : Subventions d'investissement

SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT (Montants en euros)	31/12/2014	Encaissé	Subvention à recevoir	Autres mouvements (1)	31/12/2015
Subvention Sarcob	474 145	25 405	(25 000)	(474 550)	-
Subvention Maculia	166 372			(166 372)	-
Autres subventions	71 885			(71 885)	-
Total subventions	712 402	25 405	(25 000)	(712 807)	-

AMORTISSEMENT DES SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT (Montants en euros)	31/12/2014	Quote-part virée au résultat	Autres mouvements (1)	31/12/2015	Valeurs nettes 31/12/2015
Subvention Sarcob	118 267		(118 267)	-	-
Subvention Maculia	43 333		(43 333)	-	-
Autres subventions	54 786		(54 786)	-	-
Total subventions	216 386	-	(216 386)	-	-

(1) Les autres mouvements sont liés au changement de méthodes comptables opéré à l'ouverture de l'exercice 2015. Cf. note 2.2. La valeur nette des subventions d'investissement de 496 K€ au 31 décembre 2014 a été constatée en charges exceptionnelles (Cf. note 19).

SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT (Montants en euros)	31/12/2013	Encaissé	Subvention à recevoir	Autres mouvements	31/12/2014
Subvention Sarcob	286 800	266 858	(79 513)		474 145
Subvention Maculia	103 300	121 372	(58 300)		166 372
Autres subventions	56 885	15 000			71 885
Total subventions	446 985	403 230	(137 813)	-	712 402

AMORTISSEMENT DES SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT (Montants en euros)	31/12/2013	Quote-part virée au résultat	Autres mouvements	31/12/2014	Valeurs nettes 31/12/2014
Subvention Sarcob	22 667	95 600		118 267	355 878
Subvention Maculia	13 330	30 003		43 333	123 039
Autres subventions	36 389	18 397		54 786	17 098
Total subventions	72 386	144 000	-	216 386	496 015

Projet « Sarcob »

- Subvention Conseil Général de la Seine-Saint-Denis

Le 21 décembre 2011, la Société a obtenu de la part du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis une subvention d'un montant maximum de 260 718 € pour son projet « Sarcob » ayant pour objet la prévention et le traitement de l'obésité sarcopénique.

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 40% à date de signature,
- Possibilité de bénéficier de versements intermédiaires :
 - Si la société justifie qu'elle ne dispose pas de trésorerie, d'une seconde avance dans la limite de 80% de la subvention affectée à ces dépenses,
 - Sinon 3 acomptes maximum à valoir sur les paiements déjà effectués, en proportion du taux de la subvention et dans la limite de 80% de la subvention affectée à ces dépenses,
- Le solde à l'achèvement des travaux.

Un avenant a été signé le 19 mai 2014 constatant que le montant des dépenses était inférieur aux montants initialement budgétés. La subvention a ainsi été ramenée à 233 979 €.

Le rapport de fin de programme a été signé le 3 juin 2014.

- Subvention OSEO

Le 23 février 2012, la Société a obtenu de la part d'OSEO une subvention d'un montant maximum de 260 000 € pour son projet « Sarcob » ayant pour objet la prévention et le traitement de l'obésité sarcopénique.

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 78 K€ à la date de signature,
- 130 K€ à partir du 01/01/2013, sur appel de fonds,
- Le solde à l'achèvement des travaux (au plus tard le 31/12/2014).

Un avenant a été signé le 19 mai 2014 constatant que le montant des dépenses était inférieur aux montants initialement budgétés. La subvention a ainsi été ramenée à 240 571 €.

Le rapport de fin de programme a été signé le 3 juin 2014.

Projet « Maculia » - Subvention FEDER

Le 7 juin 2013, la Société a obtenu de la part de la Région Ile de France, au nom de l'Union Européenne, une subvention d'un montant maximum de 300 000 € pour son projet « Maculia ».

La convention prévoyait un subventionnement à hauteur de 50 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnaient entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 15% soit 45 K€ sur déclaration du commencement d'exécution du projet par la société,
- Un ou plusieurs acomptes sur justification des dépenses effectuées. Le montant cumulé des acomptes ne doit pas dépasser 80% du montant de la subvention.
- La solde à l'achèvement du programme.

Le montant des dépenses étant inférieur aux montants initialement budgétés, la subvention a été ramenée à 166 372 €.

Note 11 : Avances conditionnées

AVANCES CONDITIONNEES (Montants en euros)	OSEO Quinolia	OSEO Maculia	OSEO Sarcob	TOTAL
Au 31 décembre 2013	228 783	18 539	-	247 322
(+) Encaissement				-
(-) Remboursement		(7 400)		(7 400)
Au 31 décembre 2014	228 783	11 139	-	239 922
(+) Encaissement			100 000	100 000
(-) Remboursement		(7 400)		(7 400)
Au 31 décembre 2015	228 783	3 739	100 000	332 522

Avance conditionnée OSEO – Projet « Quinolia »

Le 7 août 2008, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 230 000 € ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 000 € à la date de signature du contrat,
- 80 000 € sur appel de fonds,
- Le solde à l'achèvement du projet.

Le contrat initial prévoyait l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :
 - 12 500€ / trimestre du 31 mars 2011 au 31 décembre 2011 (4 versements)
 - 20 000€ / trimestre du 31 mars 2012 au 31 décembre 2012 (4 versements)
 - 25 000€ / trimestre du 31 mars 2013 au 31 décembre 2013 (4 versements)
- En cas d'échec : 12 500 € / trimestre du 31 mars 2011 au 31 décembre 2011 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Depuis la signature de ce contrat, deux avenants ont été signés ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement

- Un avenant en date du 25 mai 2010 reportant le 1^{er} remboursement au 31 mars 2013.
- Un avenant en date du 3 juillet 2013 reportant le 1^{er} remboursement au 31 mars 2015.

Suite au constat de réussite du programme, un avenant a été signé le 8 juillet 2013 portant sur la fixation du montant définitif de l'aide et la modification de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le 30 avril 2015, BPI France (ex OSEO) a octroyé un report d'un an des remboursements prévus dans le cadre du projet « Quinolia ». Depuis cette date, l'échéancier de remboursement est le suivant :

- 12,5 K€ / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements)
- 20 K€ / trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements)
- 25 K€ / trimestre du 31 mars 2018 au 30 septembre 2018 (3 versements)
- 23 782,82 € au 31 décembre 2018.

Avance conditionnée OSEO – Projet « Maculia »

Le 30 août 2010, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 180 000 € ne portant pas intérêt pour le « développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 54 000 € à la date de signature du contrat
- 90 000 € sur appel de fonds
- Le solde à l'achèvement du projet

Le contrat initial prévoyait l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :
 - 13 500 € / trimestre du 30 septembre 2013 au 30 juin 2014 (4 versements)
 - 15 750 € / trimestre du 30 septembre 2014 au 30 juin 2016 (8 versements)
- En cas d'échec : 13 500 € / trimestre du 30 septembre 2013 au 30 juin 2014 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoyait le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2012 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 49,36% 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 49,36% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2013 ayant pour objet le constat de l'échec partiel du programme et une modification de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le montant de l'aide a alors été fixé à 29 126,84 € avec l'échéancier de remboursement suivant :

- 24 873,16 € le 9 août 2013 (remboursement de l'indu : 54 000 – 29 126,84)
- 8 738,05 € le 30 septembre 2013
- 1 850 € / trimestre du 31 décembre 2013 au 31 mars 2016 (10 versements)
- 1 888,79 € le 30 juin 2016

Avance conditionnée OSEO – Projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a obtenu de la part de BPIFrance une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ». Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- Le solde à l'achèvement du projet.

Le contrat initial prévoit l'échéancier de remboursement suivant :

- En cas de réussite :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2016 au 31 mars 2017 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2020 (12 versements)
 - 19,5 K€ / trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2021 (4 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2016 au 31 mars 2017 (4 versements)

- 13 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 30 septembre 2018 (6 versements)

Par ailleurs, la convention prévoyait le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Note 12 : Emprunts obligataires

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montant en euros)	Obligations BIOPHYTIS _{2015C}	Obligations BIOPHYTIS _{2015D}	Total
Au 31 décembre 2013	-	-	-
(+) Encaissement			-
(-) Remboursement			-
(+) Charges financières			-
(+/-) Autres mouvements			-
Au 31 décembre 2014	-	-	-
(+) Encaissement	250 000	1 475 000	1 725 000
(-) Remboursement	(274 992)	(1 622 484)	(1 897 476)
(+) Charges financières	25 000	147 500	172 500
(+/-) Autres mouvements	(8)	(16)	(24)
Au 31 décembre 2015	-	-	-

Obligation BIOPHYTIS_{2015C}

Lors de l'assemblée générale du 27 mai 2015, la Société a émis des obligations non convertibles au profit du management pour un montant total de 250 K€.

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- 125 000 obligations d'une valeur nominale de 2 €
- Maturité : 15 juin 2017
- Intérêts : 10% par an à compter de la date de souscription
- Exigibilité anticipée en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire. Les obligations sont remboursables en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations. Par ailleurs, les intérêts produits et qui auraient dû être produits au titre de cette première année sont exigibles en totalité et remboursable par compensation avec la créance de souscription.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Obligation BIOPHYTIS_{2015D}

Lors du conseil d'administration du 5 juin 2015, la Société a émis des obligations non convertibles pour un montant total de 1 475 K€.

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- 737 500 obligations d'une valeur nominale de 2 €,
- Maturité : 5 juin 2017,
- Intérêts : 10% par an à compter de la date de souscription,

- Exigibilité anticipée en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire. Les obligations sont remboursables en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations. Par ailleurs, les intérêts produits et qui auraient dû être produits au titre de cette première année sont exigibles en totalité et remboursable par compensation avec la créance de souscription.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations^{2015D} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Note 13 : Emprunts auprès des établissements de crédit

EVOLUTION DES EMPRUNTS AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (montant en euros)	OSEO- Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	TOTAL
Au 31 décembre 2013	105 000	-	105 000
(+) Encaissement		100 000	100 000
(-) Remboursement	(22 500)		(22 500)
Au 31 décembre 2014	82 500	100 000	182 500
(+) Encaissement			-
(-) Remboursement			-
Au 31 décembre 2015	82 500	100 000	182 500

• OSEO – Prêt Participatif

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

Les principales caractéristiques de ce prêt participatif sont les suivantes :

- Nominal : 150 000 €
- Durée : 8 ans dont 3 ans de différé d'amortissement du capital
- Taux d'intérêt :
- Pendant le différé : Euribor 3 mois moyen + 3,20% / an
- Pendant l'amortissement : Euribor 3 mois moyen + 5% / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

En 2012, la Société a signé un avenant ayant pour objet un allongement du prêt de 6 mois et une franchise en capital de deux trimestres. Le remboursement de capital devait alors s'effectuer de la façon suivante : 7 500 € / trimestre du 31 août 2012 au 31 mai 2017.

Le 30 avril 2015, BPIFrance a accordé à la Société une franchise en capital de trois trimestres et un allongement de la durée du prêt de 5 trimestres.

Ainsi, la société effectue les remboursements en capital de la façon suivante : 7,5 K€ / trimestre du 29 février 2016 au 31 août 2018.

BPI France - Prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche

Le 31 décembre 2013, la Société a signé un contrat de prêt avec BPI France ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 100 000 €
- Durée : 2 ans dont 18 mois de différé d'amortissement

- Taux d'intérêt : 4,88% +/- variation du taux moyen mensuel de rendement des emprunts de l'Etat à long terme entre novembre 2013 et le mois précédent le décaissement
- Intérêts payés mensuellement à terme échu

Ainsi, le remboursement de capital devait s'effectuer de la façon suivante : 16 666,67 € / mois du 31 août 2015 au 31 janvier 2016.

Le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société une franchise en capital et l'amortissement du capital en une seule fois le 31 janvier 2016.

Note 14 : Emprunts et dettes financières divers

Le tableau ci-dessous présente la composition et l'évolution des emprunts et dettes financières divers :

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES DIVERSES (Montant en euros)	Prêt SODISID	Prêt UPMC	Assurance prospection COFACE	Compte courant	TOTAL (1)
Au 31 décembre 2013	-	-	60 816	84 973	145 789
(+) Encaissement	150 000	30 000			180 000
(-) Remboursement				(25 157)	(25 157)
(+/-) Autres mouvements				3 754	3 754
Au 31 décembre 2014	150 000	30 000	60 816	63 571	304 387
(+) Encaissement					-
(-) Remboursement		(30 000)		(64 796)	(94 796)
(+/-) Autres mouvements			(60 816)	1 225	(59 591)
Au 31 décembre 2015	150 000	-	-	-	150 000

(1) Hors intérêts courus

Prêt SODISID

Le 25 juillet 2014, la Société a signé un contrat de prêt avec SODISID dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 150 000 €
- Durée : 18 mois, remboursement in fine
- Taux d'intérêt : 5 % / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Ainsi, le remboursement en capital sera effectué fin janvier 2016.

Prêt Université Pierre & Marie Curie (UPMC)

La Société a signé un contrat de prêt avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 30 000 €
- Durée : 1 an
- Prêt à taux zéro

Ainsi, le remboursement a été effectué au cours de l'exercice 2015.

Assurance prospection COFACE

La Société a signé un contrat d'assurance prospection COFACE le 15 septembre 2008, modifié par avenant en date du 22 octobre 2009.

La zone géographique couverte était la suivante : Tous pays étrangers sauf l'Iran.

Le montant des dépenses prospection couvertes par le contrat pour l'ensemble de la période de garantie (1^{er} juin 2008 au 31 mai 2012) est de 200 000 € avant application d'une quotité garantie de 80%.

La société doit s'acquitter d'une prime représentant 3% du budget couvert.

La période d'amortissement court du 1^{er} juin 2012 au 31 mai 2017.

Le remboursement s'effectuera au moyen de versements, estimés en fonction des prévisions de chiffre d'affaires de l'exploitation des produits ou services issus du projet dans les limites suivantes :

- 7% du montant des facturations concernant des biens,
- 14% du montant des facturations de prestations de services et des sommes obtenues au titre de l'utilisation des biens de l'assuré,
- 30% des sommes obtenues au titre de la cession des droits de propriété intellectuelle de l'assuré ou de tous autres droits.

Le 22 octobre 2009, un avenant a été signé ayant pour objet l'extension de la zone couverte au Monde sauf Iran.

Le 26 juillet 2010, un deuxième avenant a été signé résiliant la période de garantie et avançant la période d'amortissement du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2015.

La Société a reçu au titre de ce contrat un total de 60 816,30 € en 2009 et 2010.

Les contrats et avenants signés prévoyaient une période d'amortissement se terminant le 31 mai 2015. Le solde de l'avance COFACE n'ayant pas été utilisé par la Société au 31 mai 2015 (60 816,30 €) demeure acquis. Il a été constaté en subvention sur le 1^{er} semestre 2015.

Note 15 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2015			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	332 522	73 239	259 283	
Total des avances conditionnées	332 522	73 239	259 283	-
Dettes financières				
Concours bancaires courants	1 520	1 520		
Emprunts auprès d'établissements de crédit	182 500	130 000	52 500	
Emprunts et dettes financières diverses	151 395	151 395		
Total des dettes financières	335 415	282 915	52 500	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	605 544	605 544		
Personnel et comptes rattachés	136 132	136 132		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	209 895	209 895		
Taxe sur la valeur ajoutée	11 580	11 580		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	2 306	2 306		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	919	919		
Autres dettes	54 000	54 000		
Total des dettes d'exploitation	1 020 376	1 020 376	-	-
Total général	1 688 313	1 376 530	311 783	-

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2014			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	239 922	7 400	232 522	
Total des avances conditionnées	239 922	7 400	232 522	-
Dettes financières				
Concours bancaires courants	15 384	15 384		
Emprunts auprès d'établissements de crédit	182 500	-	182 500	
Emprunts et dettes financières diverses	306 862	117 425	189 437	
Total des dettes financières	504 746	132 809	371 937	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	377 643	377 643		
Personnel et comptes rattachés	101 586	101 586		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	160 711	160 711		
Taxe sur la valeur ajoutée	120 239	120 239		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	581	581		
Total des dettes d'exploitation	760 760	760 760	-	-
Total général	1 505 428	900 969	604 459	-

Note 16 : 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 euros)	31/12/2015	31/12/2014
Emprunts auprès d'établissements de crédit		
Intérêts courus à payer	1 395	2 475
Total emprunts auprès d'établissements de crédit	1 395	2 475
Concours bancaires courants		
Frais à payer	1 520	359
Total concours bancaires courants	1 520	359
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
Fournisseurs - Factures non parvenues	83 805	38 874
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	83 805	38 874
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	62 327	27 850
Personnel charges à payer	73 805	26 805
Charges sociales à payer	82 348	30 320
Etat - charges à payer	2 306	
Total des dettes fiscales et sociales	220 786	84 975
Autres dettes	54 000	-
Total autres dettes	54 000	-
Total général	361 506	126 683

Note 17 : Transfert de charges

TRANSFERT DE CHARGES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Avantages en nature accordés aux salariés	8 671	7 942
Total des transferts de charges	8 671	7 942

Note 18 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Produits d'intérêts	30 602	-
Produits sur cession d'actions propres	42 226	-
Gains de change	55	-
Total des produits financiers	72 883	-

CHARGES FINANCIERES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Charges sur cession d'actions propres	20 533	-
Dotation pour dépréciation des créances rattachées	23 000	17 000
Charges d'intérêts	191 768	19 421
Pertes de change	547	-
Total des charges financières	235 849	36 421

Note 19 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	16 309
Subventions d'investissement virées au résultat	-	144 000
Changement de méthode comptable (subvention d'investissement)	496 421	-
Reprise provision pour risques	3 700	-
Total des produits exceptionnels	500 121	160 309

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Pénalités, amendes, dons	5 571	6 274
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	-	3 814
Changement de méthode comptable (frais de R&D, brevets)	1 120 905	-
Provisions pour charges	-	3 700
Provisions pour dépréciations des actifs incorporels (marque)	100 000	-
Charges exceptionnelles diverses	-	1 640
Total des charges exceptionnelles	1 226 477	15 428

Plusieurs changements de méthodes comptables ont été opérés en 2015 en raison des changements exceptionnels intervenus dans la situation de la société durant cet exercice, directement liés à l'évolution de ses activités de recherche-développement de candidats médicaments dans le domaine de la santé humaine et le contexte de son introduction en bourse effective en juillet 2015. Cf. Note 2.2 Changements de méthodes comptables.

Note 20 : Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt.

Les montants comptabilisés en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs au Crédit Impôt Recherche (CIR) et se sont élevés à :

- 453 882 € en 2015,
- 153 104 € en 2014.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 11 515 K€ au 31 décembre 2015.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

Note 21 : Parties liées

• 21.1 Transactions avec des parties liées

Les soldes des comptes de bilan et du compte de résultat des sociétés avec lesquelles Biophytis est liée, s'établissent comme suit :

ENTREPRISES LIEES (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
IMMOBILISATIONS FINANCIERES BRUTES		
Titres de participations	295 919	295 000
Créances rattachées à des participations	603 000	580 000
CREANCES BRUTES		
Autres créances	44 980	-
CHARGES FINANCIERES		
Dotation pour dépréciation des créances rattachées	(23 000)	(17 000)

• 21.2 Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une Société Anonyme à conseil d'administration le Président du conseil d'administration, les

directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

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

Les rémunérations dues aux dirigeants de Biophytis au cours des exercices 2014 et 2015 sont les suivantes :

		31/12/2015				
REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en euros)	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	Total
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	117 640	35 000	8 671		161 311
Mr Jean-Gérard GALVEZ	Membre du Conseil d'Administration				18 000	18 000
Mme Micheline KERGOAT	Membre du Conseil d'Administration					-
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration				18 000	18 000
Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Membre du Conseil d'Administration				18 000	18 000
Total rémunérations des dirigeants		117 640	35 000	8 671	54 000	215 311

		31/12/2014				
REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en euros)	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	Total
Mr Stanislas VEILLET	Président (SAS) du 15 septembre 2006 au 22 mai 2015. Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015.	85 281		7 942		93 223
Total rémunérations des dirigeants		85 281	-	7 942	-	93 223

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de critères de performances. Pour les attributions d'instruments de capitaux propres attribuées à des dirigeants cf. Note 8.4.

• 21.3 Opérations avec le Président Directeur Général de la Société

Obligations Biophytis_{2015C}

Dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire émis par l'assemblée générale du 27 mai 2015, le président directeur général de la Société a souscrit 65 000 obligations BIOPHYTIS_{2015C} pour un montant de 130 000 €. Les caractéristiques de ces obligations sont précisées à la Note 10 « emprunts obligataires » de la présente annexe.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Compte courant

Le protocole d'investissement prévoyait un échelonnement du remboursement du compte courant d'associé détenu par le président directeur général entre le 31 août 2012 et le 31 juillet 2017.

Le 10 juillet 2015, La Société a rendu exigible le compte courant d'associé détenu pour un montant de 63 570,67 €, avec effet immédiat.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, le compte courant a été remboursé à hauteur de 60 000 € par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

- **21.4 Opérations avec Metabrain**

Contrat de mise à disposition de plateforme

La Société a signé un contrat cadre avec Metabrain, le 13 juillet 2009, afin de formaliser les modalités d'accès de Biophytis aux installations et équipements, et services associés de Metabrain et définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis.

Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par des avenants de courte durée jusqu'au 31 octobre 2015. Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 354 € au cours de l'exercice 2015.

Contrat de prestations de recherche

La Société a signé un contrat de prestations de recherches avec Metabrain, le 11 juillet 2015, dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme. Ce contrat prend effet à compter du 1^{er} août 2015 et pour une durée de douze mois.

La Société s'est engagée à commander à Metabrain un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 000 € HT et a procédé au versement de ce montant le 13 juillet 2015 au titre d'une pré-réservation du personnel de Metabrain sur la durée du contrat.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 409 € au cours de l'exercice 2015.

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 000 € HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

- **21.5 Opérations avec Iris Pharma**

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 5 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 000 € HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Note 22 : Engagements donnés

- **22.1 Indemnité de départ à la retraite**

Méthodologie de calcul

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Biophytis en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives.

Ces obligations liées aux indemnités légales ou conventionnelles de départ à la retraite ont été évaluées aux dates de clôtures des trois exercices présentés. Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision dans les comptes de la Société mais constitue un engagement hors bilan.

Ce montant est déterminé aux différentes dates de clôture sur la base d'une évaluation actuarielle qui repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité.

Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2015		31/12/2014	
	Cadres	Non cadres	Cadres	Non cadres
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans			
Conventions collectives	Commerce de détail et de gros alimentaire		Commerce de détail et de gros alimentaire	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	2,03%		1,49%	
Table de mortalité	INSEE 2014		INSEE 2014	
Taux de revalorisation des salaires	2%		2%	
Taux de turn-over	Moyen		Moyen	
Taux de charges sociales	45%	n/a	45%	n/a

Engagements calculés

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

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Montant des engagements	24 997	24 890

• 22.2 Compte personnel de formation (« CPF »)

Depuis le 1^{er} janvier 2015, le compte personnel de formation (« CPF ») se substitue au droit individuel à la formation (« DIF »).

Les coûts de formation au titre du CPF sont désormais financés par l'Organisme Paritaire Collecteur Agréé (« OPCA ») auquel les cotisations pour la formation professionnelle ont été versées. La Société n'a donc plus d'engagement à ce titre depuis le 1^{er} janvier 2015.

• 22.3 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu des contrats de location immobilière pour ses bureaux administratifs et laboratoires:

Adresse	Biocitech – 102 avenue Gaston Roussel – 93230 Romainville
Durée	1 juillet 2012 – 30 juin 2021
Départ anticipé	Possible tous les ans, à la date d'anniversaire avec préavis de 6 mois

La Société a donné congé du bail le 24 décembre 2015 avec effet au 1^{er} juillet 2016.

Charges et engagements

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2015 et les engagements jusqu'à la prochaine période de résiliation s'analysent comme suit :

Lieu	Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location HC au 31/12/2015	Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
					A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Romainville	Parc Biocitech - laboratoire et bureaux	01/07/2012	01/07/2016	66 803	33 446	-	-

• 22.4 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2015
Prêt participatif d'amorçage OSEO	-Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'en cours du prêt	150 000 €	82 500 €
Prêt OSEO - préfinancement du Crédit Impôt Recherche	- Garantie au titre du Fonds National de Garantie Innovation des PME et TPE à hauteur de 60%.	100 000 €	100 000 €

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2015
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolial"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	228 783 €	228 783 €

• **22.5 Location financement**

CREDIT BAIL (Montants en euros)	31/12/2015	31/12/2014
Valeur d'origine	181 347	
Amortissements :		
- cumuls exercices antérieurs		
- dotations de l'exercice	5 161	
Total	5 161	-
Redevances payées		
- cumuls exercices antérieurs		
- redevances de l'exercice	13 134	
Total	13 134	-
Redevances restant à payer		
- à un an au plus	52 536	
- à plus d'un an et cinq ans au plus	91 938	
- à plus de cinq ans		
Total	144 474	-
Valeur résiduelle		
- à un an au plus		
- à plus d'un an et cinq ans au plus	44 600	
- à plus de cinq ans		
Total	44 600	-
Montant pris en charge dans l'exercice	7 311	-

Le contrat de location financement porte sur du matériel de laboratoire.

Note 23 : Effectifs

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

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2015	Exercice 2014
Cadres	8,0	7,7
Total effectifs moyens	8,0	7,7

Note 24 : Tableau des filiales et participations

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants en €)	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	Bénéfice ou perte du dernier exercice clos	Dividendes	Observations
				Brute	Nette				
INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL (Brésil)	208 417	(231 304)	94,6%	295 000	-	603 000	(15 582)	-	Dépréciation sur titres de participation : 295 000 € Dépréciation sur créance rattachée : 603 000 € Taux de clôture : 4,3117 Taux moyen : 3,6916
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	1	1	100%	919	919	44 980	(45 585)	-	Capital non libéré Taux de clôture : 1,0887 Taux moyen : 1,0807

Note 25 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en euros	31/12/2015		31/12/2014
	GRANT THORNTON	J.P. RODET	J.P. RODET
Mission de commissariat aux comptes	48 000	-	6 000
Autres prestations et diligences directement liées à la mission de commissaire aux comptes	58 300	3 000	-
Sous total	106 300	3 000	6 000
Autres prestations rendues			
- Fiscale	-	-	-
- Autres	-	-	-
Sous total	-	-	-
Total	106 300	3 000	6 000

27.2. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société **BIOPHYTIS**, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les changements de méthodes comptables opérés sur la période exposés dans la note 2.2

« Changements de méthodes comptables », la note 2.3 « Immobilisations corporelles » et la note 19 « Produits et charges exceptionnels » de l'annexe.

2 JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Comme mentionné dans la première partie du présent rapport, la note 2.2 « Changements de méthodes comptables », la note 2.3 « Immobilisations corporelles » et la note 19 « Produits et charges exceptionnels » de l'annexe exposent les changements de méthodes comptables survenus au cours de l'exercice relatifs à la comptabilisation des frais de développement, des frais de brevets internes et des subventions. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous nous sommes assurés du bien-fondé de ces changements de méthodes comptables et de la présentation qui en est faite.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3 VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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 documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

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 votes vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris, le 29 mars 2016

Le Commissaire aux Comptes

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

Laurent Bouby

Associé

WWW.BIOPHYTIS.COM

