



Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 753.927 €
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

DOCUMENT DE BASE



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de base le 18 juin 2015 sous le numéro I.15-0055. 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	9
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE.....	9
1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE.....	9
1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	10
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	11
2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	11
2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	11
2.3. INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	12
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	13
4. FACTEURS DE RISQUE	15
4.1. RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE	17
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>	17
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>	19
4.1.3. <i>Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société</i>	19
4.1.4. <i>Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (BIO101) et de la DMLA (BIO201), la Société intervient dans un environnement concurrentiel</i>	20
4.1.5. <i>L'absence de produits du même type sur le marché de BIO101 et BIO201 génère de nombreuses inconnues.....</i>	20
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>	21
4.1.7. <i>La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....</i>	21
4.1.8. <i>La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires.....</i>	22
4.1.9. <i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés</i>	22
4.1.10. <i>La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne</i>	23
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>	23
4.2. RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES	24
4.2.1. <i>Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....</i>	24
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>	25
4.2.3. <i>Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements</i>	26
4.2.4. <i>Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences</i>	27
4.2.5. <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i>	31
4.2.6. <i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels</i>	32
4.3. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT	32
4.4. RISQUES FINANCIERS	33
4.4.1. <i>Risque de dilution</i>	33
4.4.2. <i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	33
4.4.3. <i>Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables</i>	34

4.4.4.	<i>Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche</i>	34
4.4.5.	<i>Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques</i>	35
4.4.6.	<i>Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante</i>	37
4.4.7.	<i>Risques liés aux changements de méthodes comptables dans les comptes sociaux</i>	37
4.5.	ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES	37
4.6.	RISQUES DE MARCHÉ	40
4.6.1.	<i>Risques de liquidité</i>	40
4.6.2.	<i>Risques de change</i>	41
4.6.3.	<i>Risque de crédit</i>	42
4.6.4.	<i>Risques de taux d'intérêt</i>	42
4.6.5.	<i>Risques sur actions</i>	42
4.7.	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	42
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L' EMETTEUR	43
5.1.	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	43
5.1.1.	<i>Dénomination sociale de la Société</i>	43
5.1.2.	<i>Lieu et numéro d'enregistrement de la Société</i>	43
5.1.3.	<i>Date de constitution et durée</i>	43
5.1.4.	<i>Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable</i>	43
5.1.5.	<i>Etablissement principal</i>	43
5.1.6.	<i>Historique de la société</i>	43
5.2.	INVESTISSEMENTS	45
5.2.1.	<i>Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices</i>	45
5.2.2.	<i>Principaux investissements en cours de réalisation</i>	45
5.2.3.	<i>Principaux investissements réalisés</i>	47
6.	APERÇU DES ACTIVITES	48
6.1.	POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT	48
6.1.1.	<i>Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement</i>	48
6.1.2.	<i>La plateforme de recherche de candidats médicaments</i>	50
6.1.3.	<i>La stratégie de développement de candidats médicaments</i>	52
6.1.4.	<i>Le pipeline</i>	53
6.1.5.	<i>Le modèle économique</i>	54
6.2.	PROGRAMME SARCOPENIE	56
6.2.1.	<i>Maladie et épidémiologie</i>	56
6.2.2.	<i>Hypothèse médicale</i>	61
6.2.3.	<i>Preuve de concept</i>	68
6.2.4.	<i>Concurrence</i>	74
6.2.5.	<i>Prochaines étapes de développement</i>	78
6.3.	PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)	79
6.3.1.	<i>Maladie et épidémiologie</i>	79
6.3.2.	<i>Hypothèse scientifique</i>	81
6.3.3.	<i>Preuve de concept</i>	87
6.3.4.	<i>Concurrence</i>	94
6.3.5.	<i>Prochaines étapes de développement</i>	97
6.4.	ORGANISATION DE LA SOCIETE	98
6.4.1.	<i>Organisation</i>	98
6.4.2.	<i>Comité Scientifique</i>	101
7.	ORGANIGRAMME	103
7.1.	ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE	103
7.2.	FILIALES ET PARTICIPATIONS	103
7.3.	FLUX FINANCIERS DU GROUPE	104
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	105
8.1.	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	105

8.1.1. Propriétés immobilières louées.....	105
8.1.2. Autres immobilisations corporelles.....	106
8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	106
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	107
9.1. PRESENTATION GENERALE	107
9.1.1. Présentation générale.....	107
9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES	107
9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net.....	107
9.2.2. Analyse du bilan.....	111
10. TRESORERIE ET CAPITAUX	114
10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	114
10.1.1. Financement par le capital	114
10.1.2. Financement par le crédit d'impôt recherche	114
10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions.....	115
10.1.4. Financement par emprunts	118
10.1.5. Engagements hors bilan.....	120
10.2. FLUX DE TRESORERIE.....	121
10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	121
10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements.....	121
10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement	121
10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	121
10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	121
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	122
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE.....	124
11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	124
11.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	125
11.2.1. Politique de protection de la propriété industrielle	125
11.2.2. Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée	126
11.2.3. Litiges	133
11.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	133
11.3.1. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière.....	133
11.3.2. Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle	135
11.4. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE	137
11.4.1. Les Marques.....	137
11.4.2. Les Noms de domaine.....	141
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES	142
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	142
12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	142
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	143
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....	144
14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	144
14.1.1. Composition du Conseil d'administration	144
14.1.2. Autres mandats sociaux	146
14.1.3. Biographies des administrateurs	147
14.1.4. Direction de Biophytis Brésil.....	150
14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE	150

14.3. ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE	151
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	152
15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	152
15.2. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX	157
15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	158
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	158
15.5. PRETS ET GARANTIES ACCORDEES AUX DIRIGEANTS	159
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	160
16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE	160
16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE	160
16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	160
16.3.1. Conseil d'administration	160
16.3.2. Comités spécialisés	161
16.3.3. Comité d'Audit	162
16.3.4. Comité Scientifique.....	163
16.3.5. Censeurs	164
16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	164
16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	167
17. SALARIÉS.....	168
17.1. NOMBRE DE SALAIRES ET REPARTITION PAR FONCTION	168
17.1.1. Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de Base	168
17.1.2. Nombre et répartition des effectifs	168
17.1.3. Statut collectif	168
17.1.4. Clauses des contrats de travail	169
17.1.5. Durée du travail	169
17.1.6. Litiges	169
17.1.7. Rémunération	169
17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	169
17.3. PARTICIPATION DES SALAIRES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE.....	170
17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	170
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	171
18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	171
18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	173
18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	173
18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE	173
18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	173
18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D'ACTIONS DE LA SOCIETE	174
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS.....	175
19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE	175
19.2. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	175
19.3. RAPPORTS DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2014 ET 2013	176
20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	181

20.1.1.	<i>Informations financières historiques : comptes consolidés établis en normes IFRS Etat de situation financière</i>	181
20.1.2.	<i>Compte de résultat</i>	182
20.1.3.	<i>Etat du Résultat Global</i>	183
20.1.4.	<i>Variation des capitaux propres</i>	184
20.1.5.	<i>Tableau des flux de trésorerie</i>	185
20.1.6.	<i>Notes aux Etats financiers IFRS</i>	186
20.2.	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	235
20.3.	ETATS FINANCIERS	235
20.4.	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES	235
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>	235
20.5.	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	236
20.6.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	236
20.6.1.	<i>Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices</i>	236
20.6.2.	<i>Politique de distribution</i>	236
20.7.	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	236
20.8.	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	236
21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	237
21.1.	CAPITAL SOCIAL	237
21.1.1.	<i>Montant du capital social</i>	237
21.1.2.	<i>Titres non représentatifs du capital</i>	238
21.1.3.	<i>Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société</i>	239
21.1.4.	<i>Acquisition par la Société de ses propres actions</i>	239
21.1.5.	<i>Capital potentiel</i>	241
21.1.6.	<i>Capital autorisé</i>	243
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>	247
21.1.8.	<i>Historique du capital social</i>	247
21.2.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	249
21.2.1.	<i>Objet social</i>	249
21.2.2.	<i>Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction</i>	250
21.2.3.	<i>Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i>	258
21.2.4.	<i>Modalités de modification des droits des actionnaires</i>	259
21.2.5.	<i>Assemblées générales d'actionnaires</i>	259
21.2.6.	<i>Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle...</i>	263
21.2.7.	<i>Franchissements de seuil</i>	263
21.2.8.	<i>Offres publiques</i>	263
21.2.9.	<i>Stipulations particulières régissant les modifications du capital</i>	263
22.	CONTRATS IMPORTANTS	264
22.1.	CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION	264
22.1.1.	<i>Contrat de mise à disposition de plateforme technique et services associés</i>	264
22.1.2.	<i>Convention d'accueil et de mise à disposition de matériel</i>	264
22.1.3.	<i>Contrats de recherche et collaboration</i>	265
22.1.4.	<i>Contrats d'exploitation</i>	265
22.2.	SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT	265
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	267
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	268

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	269
26. GLOSSAIRE.....	270
27. ANNEXE.....	279
27.1. COMPTES SOCIAUX DE LA SOCIETE	279
27.2. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS.....	301

REMARQUES GENERALES

Définitions

Dans le présent document de base, 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.*

Avertissement

Le présent document de base 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 base 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 base 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 risques décrits à la section 4 « Facteurs de risques » du présent document de base 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 Base.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE

Monsieur Stanislas Veillet,
Président-Directeur Général

1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

Paris, le 18 juin 2015

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

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent Document de Base ainsi qu'à la lecture d'ensemble du Document de Base. »

Le rapport d'audit du Commissaire aux Comptes (Grant Thornton) sur les comptes consolidés établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014 contient l'observation suivante :

« Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose la situation du groupe au regard de la continuité d'exploitation. »

Le rapport d'audit du Commissaires aux Comptes (Jean-Pierre Rodet) sur les comptes annuels de l'exercice clos les 31 décembre 2014 contient la réserve suivante :

« Comme il est clairement explicité dans l'annexe, les comptes ont été établis selon le principe de continuité d'exploitation.

Or la Société traverse une phase délicate et doit impérativement trouver un complément de financement pour pouvoir poursuivre ses travaux de recherche. Dans ce contexte difficile, nous pensons donc qu'il existe une incertitude quant à la continuité de l'exploitation.

Sous cette réserve, nous certifions que les comptes annuels sont 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 votre société à la fin de cet exercice. »

Le rapport d'audit du Commissaire aux Comptes (Jean-Pierre Rodet) sur les comptes annuels de l'exercice clos les 31 décembre 2013 contient la réserve suivante :

« Comme il est clairement explicité dans l'annexe, les comptes ont été établis selon le principe de continuité d'exploitation.

Or la Société traverse une phase délicate et doit impérativement trouver un complément de financement pour pouvoir poursuivre ses travaux de recherche. Dans ce contexte difficile, elle a fait nommer un mandataire ad hoc afin de préserver ses intérêts, nous pensons donc qu'il existe une incertitude quant à la continuité de l'exploitation.

Sous cette réserve, nous certifions que les comptes annuels sont 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 votre société à la fin de cet exercice. »

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

Co-Commissaire aux comptes titulaire

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 l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Co-Commissaire aux comptes titulaire

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

Co-Commissaire aux comptes suppléants

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 l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Co-Commissaire aux comptes suppléants

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 RENOUVELES

Néant

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 2014 figurant à la section 20.1.1 du Document de base.

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	31/12/2014 audité	31/12/2013 audité
TOTAL ACTIF	386 856	627 765
Actifs non courants	19 925	25 692
<i>dont immobilisations corporelles</i>	<i>19 586</i>	<i>25 379</i>
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	<i>339</i>	<i>313</i>
Actif courants	366 931	602 073
<i>dont autres créances</i>	<i>357 570</i>	<i>559 070</i>
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>9 362</i>	<i>43 003</i>
TOTAL PASSIF	386 856	627 765
Total des capitaux propres	(1 128 894)	(409 325)
<i>Capitaux Propres, part du groupe</i>	<i>(1 098 852)</i>	<i>(380 199)</i>
<i>Intérêts ne conférant par le contrôle</i>	<i>(30 042)</i>	<i>(29 126)</i>
Passifs non courants	561 697	344 018
<i>dont engagements envers le personnel</i>	<i>24 890</i>	<i>13 623</i>
<i>dont dettes financières non courantes</i>	<i>536 808</i>	<i>330 395</i>
Passifs courants	954 053	693 071
<i>dont dettes financières courantes</i>	<i>187 865</i>	<i>132 834</i>
<i>dont provisions</i>	<i>3 700</i>	<i>-</i>
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	<i>377 643</i>	<i>318 182</i>
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	<i>384 845</i>	<i>242 055</i>

Comptes de résultat simplifiés en euros Normes IFRS	31/12/2014 audité 12 mois	31/12/2013 audité 12 mois
Produits opérationnels	425 124	586 976
<i>dont chiffre d'affaires net</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
Charges opérationnelles	(1 099 102)	(1 085 302)
Résultat opérationnel	(673 978)	(498 326)
Résultat net	(709 768)	(523 535)
<i>Résultat net par action</i>	<i>(0,94)</i>	<i>(0,69)</i>

Tableaux des flux de trésorerie simplifiés (en euros)	31/12/2014 audité	31/12/2013 audité
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(658 886)	(803 294)
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	<i>(924 725)</i>	<i>(872 550)</i>
<i>Dont variation du BFR</i>	<i>265 839</i>	<i>69 256</i>
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	(2 659)	(3 774)
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	615 767	232 467
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(45 535)	(582 941)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	32 884	615 825
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	(12 650)	32 884

Niveau d'endettement net de la Société (en euros) Normes IFRS	31/12/2014 audité	31/12/2013 audité
+ Dettes financières non courantes	536 808	330 395
+ Dettes financières courantes	187 865	132 834
- Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 362	43 003
Total endettement net	715 311	420 226

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de base, 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 base, 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 base, 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 BIO101 (sarcopénie) et BIO201 (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 BIO101 et BIO201. 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 base, 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 BIO101 et BIO201 qui pourrait intervenir au cours de l'exercice 2018, et à ceux inhérents aux résultats des essais cliniques.

Les principaux facteurs de risques liés à la Société (indiquées en gras) ou son secteur d'activités 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 (BIO101) et de la DMLA (BIO201), la Société intervient dans un environnement concurrentiel
4.1.5		L'absence de produits du même type sur le marché de BIO101 et BIO201 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 (BIO101 et BIO201) ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour le traitement de la sarcopénie et de la DMLA.

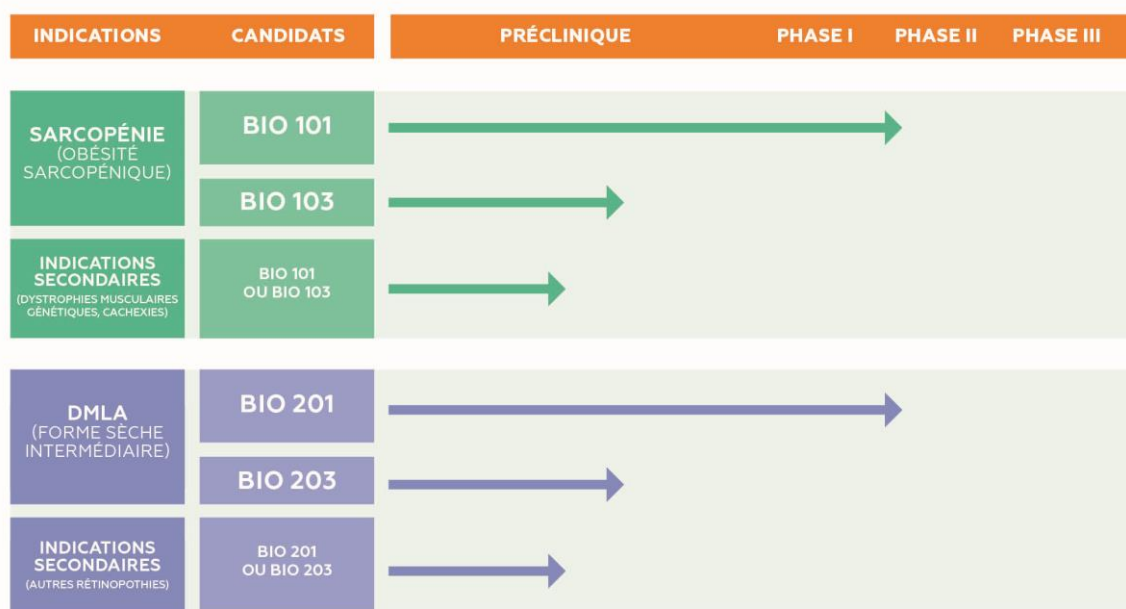
Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux se déroulant en plusieurs phases distinctes, chacune étant coûteuse et pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et de la commercialisation du produit.

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 (concernant notamment les protocoles d'étude, les caractéristiques et le nombre de patients, les durées de traitement, les méthodes analytiques et le suivi post traitement) ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues. L'issue de ces études est donc hautement incertaine à tous points de vue et 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 de 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 base 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.

Les études cliniques conçues et coordonnées par la Société, sont réalisées dans des centres d'investigation clinique (CIC) situés dans des centres médicaux et hôpitaux, dont la qualité des travaux (sélection des populations, mesures des lignes de base, respect des protocoles /doses/nombre d'administrations / délais intermédiaires, restitution des données) est déterminante dans l'appréciation et la précision des résultats.

La Société ne peut pas garantir que les résultats des essais cliniques démontreront la tolérance, la sécurité (y compris l'absence ou le caractère limité d'effets secondaires indésirables ou d'interaction avec d'autres médicaments ou solutions thérapeutiques) et l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits thérapeutiques chez l'animal et chez l'homme.

Tout échec ou résultat équivoque lors de l'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement.

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 ou 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 base.

Si l'un des risques mentionnés ci-dessus se matérialisait, ou en cas d'échec ou de retard dans la réalisation des essais cliniques d'un candidat-médicament, la commercialisation du médicament pourrait être retardée ou ne pas aboutir, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa crédibilité ou sa réputation, sa capacité à procéder à de nouvelles levées de fonds, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

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 BIO101 et BIO 201 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 (BIO101) et de la DMLA (BIO201), 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. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits ce qui 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.

4.1.5. L'absence de produits du même type sur le marché de BIO101 et BIO201 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 base, 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. Une telle situation aurait un impact défavorable très significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

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 ce qui 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.

4.1.7. 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 base pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise se confirmeront. En cas de non

réalisation de toute 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. 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 études cliniques et la commercialisation des produits.

Toute défaillance de l'un ou l'autre des fournisseurs ou prestataires de la Société en particulier les CMO (Contract Manufacturing Organization) et les CRO (Contract Research Organization), impliqués dans les études cliniques, pourrait 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.

4.1.9. 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 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 (BIO101 et BIO201), 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 économiques 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 Base).

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 d'en déterminer à ce jour l'étendue de protection qui pourrait 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 Base, 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 Base, 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 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 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 responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverts par les polices d'assurance souscrites.

4.4. RISQUES FINANCIERS

4.4.1. Risque de dilution

Dans le cadre (i) de sa politique de motivation de ses dirigeants et employés participant de manière significative au développement de la Société, la Société a, depuis sa création, émis ou attribué des BSPCE et des BSA. A la date du présent document de base, 195 000 BSPCE₂₀₁₅ en cours de validité ont été attribués dont aucun n'est exerçable à ce jour. L'ensemble des BSPCE₂₀₁₅ donneront le droit de souscrire à 4,37 % du capital existant sur une base pleinement diluée soit 4 464 635 actions (incluant lesdits BSPCE₂₀₁₅ et les 500 000 BSA_{2015D} non encore émis), en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext Paris avant le 27 Mai 2016 (Se référer au paragraphe 21.2.5 du présent document de base détaillant les BSPCE₂₀₁₅ attribués ainsi que la synthèse des instruments dilutifs existants).

Par ailleurs, dans le cadre de la recherche d'un financement intermédiaire préalable à la réalisation de l'opération objet du présent document de base, la Société a autorisé l'émission de 500.000 bons de souscription d'actions (BSA_{2015D}) au profit de potentiels créanciers obligataires, dont aucun d'entre eux n'a été attribué ni souscrit à ce jour, qui seront émis et exerçables à compter de l'admission à la cotation des actions de la Société. Si l'ensemble de ces BSA_{2015D} était émis, leur exercice entraînerait l'émission de 500.000 actions supplémentaires représentant 11,2% du capital existant sur une base pleinement diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ et lesdits BSA_{2015D}), soit 4 464 635 actions.

L'exercice des BSPCE₂₀₁₅ et des BSA_{2015D} représente globalement un nombre d'actions potentiel supplémentaire de 695 000, soit 15,57% du capital existant sur une base pleinement diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ et lesdits BSA_{2015D}).

Par ailleurs, la mise en œuvre des délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 27 Mai 2015 en vue de réaliser une ou plusieurs augmentations de capital à la date d'admission et de première cotation des actions sur le marché d'Alternext Paris, et dont le détail figure à la section 21.1.5 du présent document de base, entraînerait une dilution complémentaire.

Enfin, dans le cadre de sa politique de motivation des dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, 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 actuels et futurs de la Société.

4.4.2. Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

- ***La Société 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.

Les pertes cumulées en normes IFRS sur les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2013 se sont élevées à un montant total de 1 233 K€ dont une perte de 710 K€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2014.

Au cours des prochaines années, la Société 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 le 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 la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

En outre, même si la Société atteint un seuil de rentabilité satisfaisant, cette rentabilité pourrait ne pas être durable. Toute incapacité à générer durablement des profits pourrait 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.

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

- ***Les déficits reportables accumulés de la Société pourraient ne pas être imputables sur les bénéfices futurs***

Au 31 décembre 2014, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables s'élevant à 6 156 K €. Ils se composent :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 6 138 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 brésilienne pour 18 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 toute 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, la Société a recours au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat 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.

Les montants reçus par la Société au titre du CIR 2013 s'élèvent à 215 K€.

Le montant demandé au titre du CIR 2014 est de 153 K€, reçu en avril 2015.

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 2014	Montant accordé en K€	Montant reçu en K€	Montant remboursé en K€
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	18
COFACE - Assurance prospection	60	60	0
Total	318	318	18

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

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 base, au niveau de la note 11.2 des annexes au comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014 figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 » du document de base et au chapitre 22 du présent Document de base.

A l'avenir, la Société entend continuer à solliciter des aides ou subventions afin d'accélérer son développement. Elle est notamment engagée dans des discussions avec Bpifrance Financement en vue d'un financement complémentaire du programme de recherche conditionné à la réalisation de l'opération objet du présent document de base.

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 octroyée les subventions suivantes :

Au 31 décembre 2014

	Montant accordé en K€	Montant reçu en K€
Conseil Général de la Seine-Saint-Denis - Projet SARCOB - prévention et traitement de l'obésité sarcopénique	234	209
OSEO - Projet SARCOB - prévention et traitement de l'obésité sarcopénique	241	241
FEDER - Projet MACULIA	166	166
Total	641	616

Les informations relatives aux différents contrats d'avances (versements, calendrier de remboursement ou clauses spécifiques) sont présentées à la section 10.1.3.2. du document de base et au niveau de la note 6 des annexes au comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014 figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 » du document de base.

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 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 à l'avenir le mode de calcul des allègements pratiqué par la Société jusqu'à fin 2013. 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.

4.4.7. Risques liés aux changements de méthodes comptables dans les comptes sociaux

Au cours de l'exercice 2015, la Société a décidé de procéder à des changements de méthodes comptables dans les comptes sociaux établis selon les normes comptables françaises.

Ces changements ont pour objectif d'adopter des méthodes comptables et pratiques sectorielles les plus couramment rencontrés et acceptées. Elles portent notamment sur la non-activation des frais de développement tant que la société ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché de son produit.

Compte tenu de ce changement de méthodes, les capitaux propres de la Société vont devenir inférieurs à la moitié du capital social en l'absence d'augmentation de capital au cours de l'exercice 2015.

Une telle situation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

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 9.041 euros HT et 9.729 euros HT au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014.

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.

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 1^{er} janvier.
Responsabilité Civile de l'entreprise	AXA France IARD	<u>RC avant livraison des produits ou réception des travaux</u> 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 4. Dommages immatériels non consécutifs 5. A/ faute inexcusable ; dommages corporels 6. B/ dommages aux biens confiés ; dommages matériels et immatériels confondus	<u>Limites</u> 1. 9.100.000 € / sinistre 2. 9.100.000 € / sinistre 3. 2.000.000 € / sinistre 4. 200.000 € / sinistre 5. 1.000.000 € / année d'assurance 6. 220.000 € / année	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
		7. C/ atteintes accidentelles à l'environnement ; dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus <u>RC après livraison des produits ou réception des travaux</u> 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	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	CHARTIS	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 19/02,
Homme clé (individuel 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 1^{er} juillet.

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
Homme clé décès dirigeant	ALICO	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.

4.6. RISQUES DE MARCHE

4.6.1. Risques de liquidité

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital, recours à des emprunts bancaires, 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 de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 659 K€ et - 803 K€ aux 31 décembre 2014 et 2013.

A la date d'enregistrement du document de base, la société n'est pas en mesure de faire à ses échéances à venir pour les 12 prochains mois.

Les éléments suivants devraient permettre à la société de couvrir ses besoins jusqu'à fin juillet 2015 :

- La situation de trésorerie disponible au 31 décembre 2014 de - 13 K€, après prise en compte d'un concours bancaire de - 22 K€ ;
- Et des événements post clôture ci-après :
 - Mise en place d'un contrat obligataire de 250 K€ au profit des managers reçu à la date du présent document de base
 - Remboursement du CIR 2014 pour 153 K€ ;
 - Obtention d'un rééchelonnement des dettes envers BPI France (franchise de remboursement en 2015);
 - Réception d'un paiement de 95 K€ lié à la mise en place d'une nouvelle avance remboursable de BPI France Financement pour un montant total de 260 K€ ;
 - Réception du dernier paiement relatif à la subvention SARCOB pour 25 K€
 - Mise en place d'un emprunt obligataire décidé par le conseil d'administration du 05 juin 2015, d'un montant de 75 K€ versé à la date du présent document de base ;

- Mise en place d'un emprunt obligataire décidé par le conseil d'administration du 17 juin 2015, d'un montant de 1 400 K€ souscrit à la date du présent document de base mais non versé à la société.

Afin de couvrir les besoins postérieurs, le Conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire :

- Projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Alternext à Paris ;
- Poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée.

Sur cette base, le Conseil d'Administration a retenu le principe de continuité d'exploitation lors de l'établissement des comptes consolidés établis en normes IFRS tels que présentés à la section 20.1 du présent document de base.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financements importants pour le développement et les tests cliniques de ses candidats médicaments.

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 la Société. 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 la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.6.2. Risques de change

La stratégie de la Société 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 une filiale au Brésil. Celle-ci n'exerce plus d'activité d'opérationnelle depuis l'exercice clos en 2010.

Au regard de ces montants peu significatifs, la Société n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture de taux de change. La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'étranger ne résulte dans une plus grande exposition au risque de change contraignant ainsi la Société à recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.3. Risque de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société.

Au 31 décembre 2014, la trésorerie et les équivalents de trésorerie étaient uniquement composées de comptes bancaires.

La Société n'a pas de placements financiers 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 elle ne dispose pas de placements. Néanmoins, elle a souscrit des dettes à taux variable.

La société a souscrit des dettes avec intérêts auprès :

- de BPI France (ex OSEO) et SODISID (voir détails des emprunts à la section 20.1.6 note 11.2 et note 11.3 du présent document de base)
- de ses associés sous la forme de compte-courant d'associés et d'obligations (1 725 K€ mis en place en juin 2015, voir section 10.5 du présent document de base).

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'intérêts.

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 pas été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent Document de Base, 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 Base.

Aucun fait de nature exceptionnelle n'est par ailleurs survenu au cours de la même période entraînant à la connaissance de la Société 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).

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 (IFRS)	31/12/2014	31/12/2013
Immobilisations corporelles	2 659	3 774
<i>dont matériel de bureau, informatique et mobilier</i>	<i>2 659</i>	<i>2 162</i>
<i>dont installations et agencements</i>		<i>1 612</i>

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} janvier 2015, à l'exception de l'acquisition de la quote-part de copropriété des brevets de la famille 4 et de la famille 7 (décrits au 11.2.2a) respectivement détenues par Metabrain Research (famille 4, 33%) et Iris Pharma (famille 7, 33%).

S'agissant du contrat de cession conclu entre la Société et Metabrain Research le 4 juin 2015, les conditions principales sont les suivantes :

- Conditions suspensives :
 - (1) remise à Metabrain Research d'une copie de l'avis d'admission obtenu par la Société dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation ; et
 - (2) non-exercice par l'UPMC de son droit de préemption sur la quote-part de Metabrain Research sur le brevet cédé, en accord avec les stipulations de l'Accord de Consortium décrit au 11.3.2 (II) ;au bénéfice desquelles, s'agissant de la condition suspensive (1) seul Metabrain Research pourra renoncer, et s'agissant de la condition suspensive

(2) la Société et/ou Metabrain Research pourront renoncer. En cas de non-réalisation des conditions suspensives susvisées le 27 mai 2016, le contrat sera automatiquement résolu, sauf accord des parties pour le proroger.

- Prix : un million cinq cent mille euros (€ 1.500.000)
- Paiement du prix :
 - pour partie en espèces et pour partie en actions ordinaires de la Société à émettre dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation, (i) pour la partie en espèces payable dans les deux jours du règlement livraison suivant la date d'admission à la cotation des actions de la Société et (ii) pour la partie payable en titres le jour du règlement livraison suivant la date d'admission à la cotation des actions de la Société.
 - la partie payable en espèces sera égale à € 300.000 ou € 500.000 selon le montant levé lors de l'admission des actions de la Société à la cotation.
 - la partie payable en actions sera égale à € 1.000.000 ou € 1.200.000 selon le montant levé lors de l'admission des actions de la Société à la cotation.

La partie payable en actions ordinaires sera reçue par Metabrain Research par souscription à l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation par compensation avec la créance de prix de cession devenue exigible du fait de l'Introduction. Metabrain Research a pris, dans l'accord de cession de la quote-part de copropriété du brevet cédé, l'engagement de souscrire à l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation par compensation avec la créance de prix de cession à hauteur de la part du prix de cession non payable en espèces.

S'agissant du contrat de cession conclu entre la Société et Iris Pharma le 5 juin 2015, les conditions principales sont les suivantes :

- Conditions résolutoires :
 - (3) Réalisation de l'admission des actions de la Société à la cotation avant le 27 mai 2016 ; et
 - (4) non-exercice par l'UPMC de son droit de préemption sur la quote-part d'Iris Pharma sur le brevet cédé;
- Prix : huit cent mille euros (€ 800.000)
- Paiement du prix :
 - pour partie en espèces et pour partie en actions ordinaires de la Société à émettre dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation, (i) pour la partie en espèces payable dans les deux jours du règlement livraison suivant la date d'admission à la cotation des actions de la Société et (ii) pour la partie payable en titres le jour du règlement

livraison suivant la date d'admission à la cotation des actions de la Société.

- La partie payable en espèces sera égale à € 100.000 ou €200.000 selon le montant levé lors de l'admission des actions de la Société à la cotation ;
- La partie payable en actions sera égale à € 600.000 ou €700.000 selon le montant levé lors de l'admission des actions de la Société à la cotation.

La partie payable en actions ordinaire sera reçue par Iris Pharma par souscription à l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation par compensation avec la créance de prix de cession devenue exigible du fait de l'admission des actions de la Société à la cotation. Iris Pharma a pris, dans l'accord de cession de la quote-part de copropriété du brevet cédé, l'engagement de souscrire à l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Introduction par compensation avec la créance de prix de cession à hauteur de la part du prix de cession non payable en espèces.

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 remplissant 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. **Les deux programmes les plus avancés visent la sarcopénie (dégénérescence musculaire) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ; ils entrent en Phase 2b au deuxième semestre 2015.**

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.**

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,
- 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 rapide en vue d'un premier accord de licence de technologie dès 2017.

6.1. POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT

6.1.1. Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement

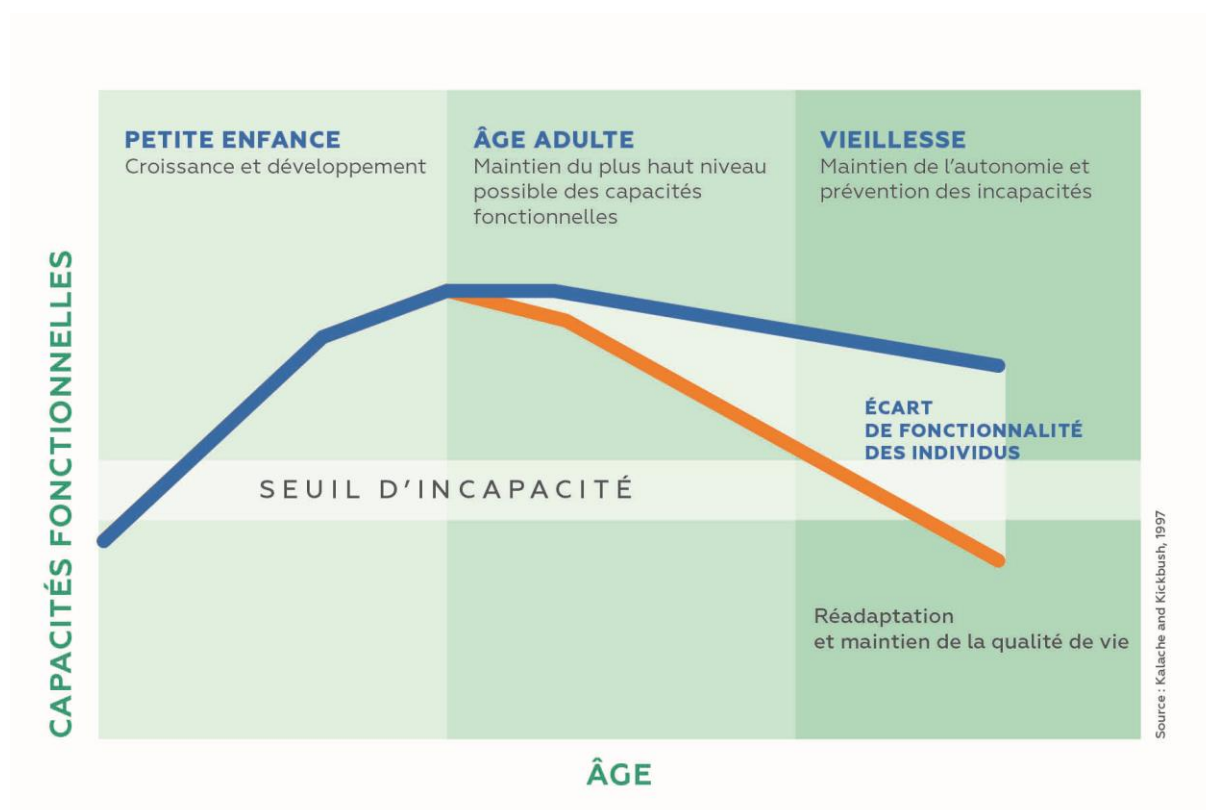
Le vieillissement de la population affecte massivement les sociétés occidentales ainsi que le Japon, la Chine et la Russie. La population âgée de ces sociétés représente déjà plusieurs centaines de millions de personnes provoquant l'apparition d'épidémies aux caractéristiques particulières et en rapide 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

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

² Source OMS – EWGSOP

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.



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.

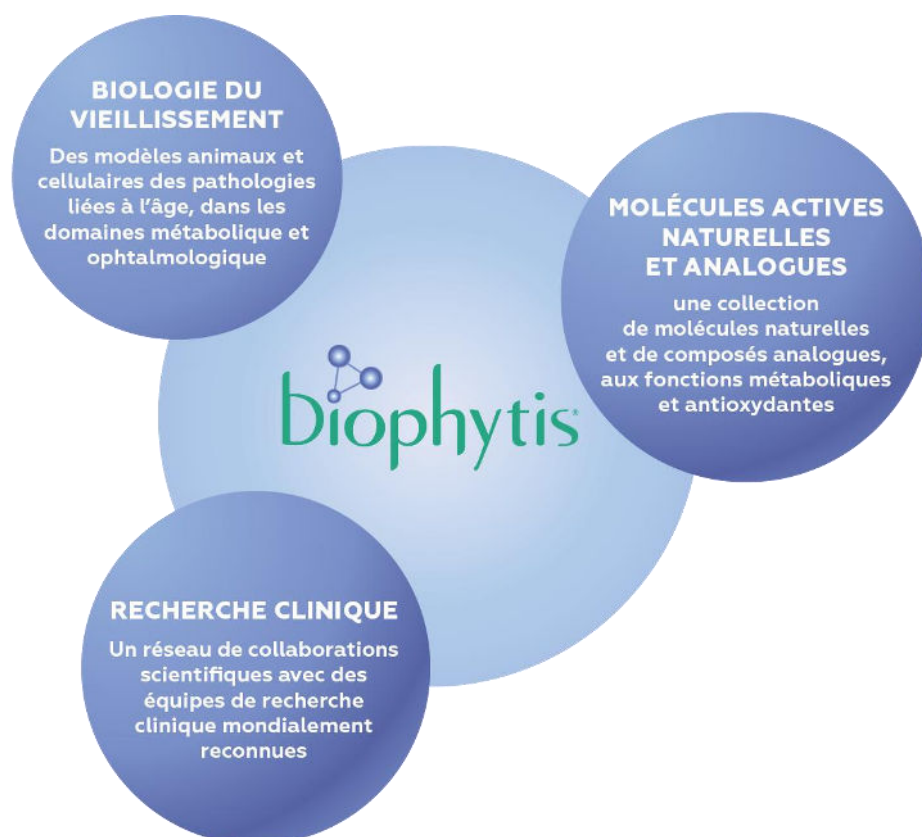
Par ailleurs, compte tenu de l'état d'avancement de ces maladies au jour du diagnostic, et en l'état des connaissances actuelles, il est peu probable qu'elles puissent être guéries, ce qui suppose que les patients devront suivre un *traitement chronique* sur plusieurs années pour bloquer ou ralentir 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.



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

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 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.



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.

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.

ICAN est un Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) spécialisé dans les domaines du cardio-métabolisme et de la nutrition, localisé au sein de l'hôpital La Pitié-Salpêtrière (Paris XIIIème), il regroupe des équipes de recherche et des équipes médicales de l'*UPMC*, l'INSERM et de l'hôpital. Dès 2010, La Professeur Karine Clément a conduit la première étude clinique sur BIO101, puis le laboratoire U872 a participé au projet collaboratif SARCOB.

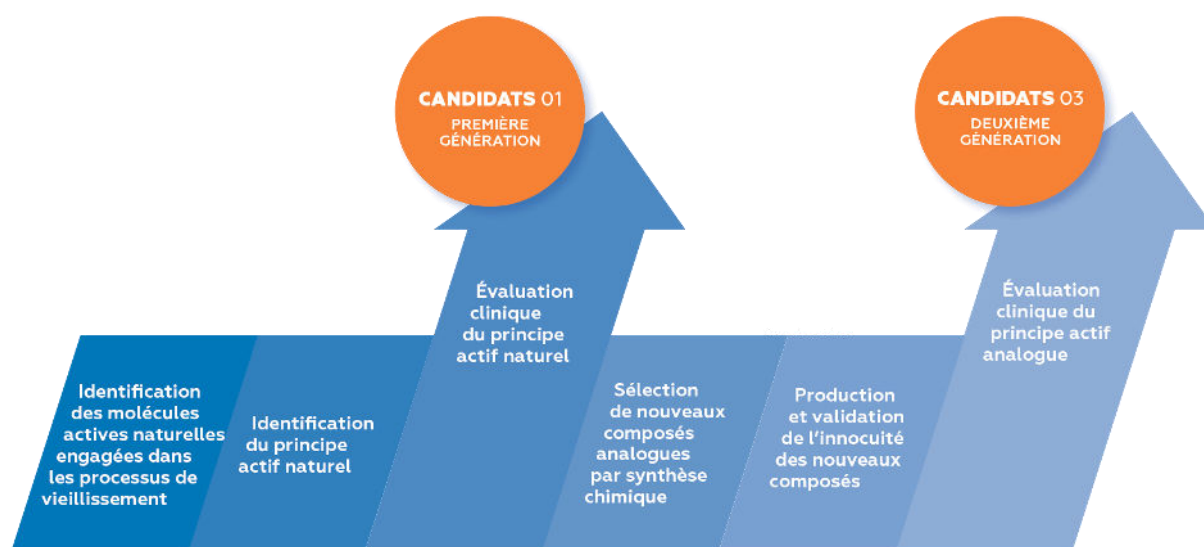
Institut de Myologie : depuis le début des années quatre-vingt, les dirigeants de l'Association Française contre les *myopathies* (AFM-Téléthon), malades et parents de malades, ont constitué un lieu de référence rassemblant, dans l'Hôpital public, une consultation spécialisée, des équipes de recherche 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.

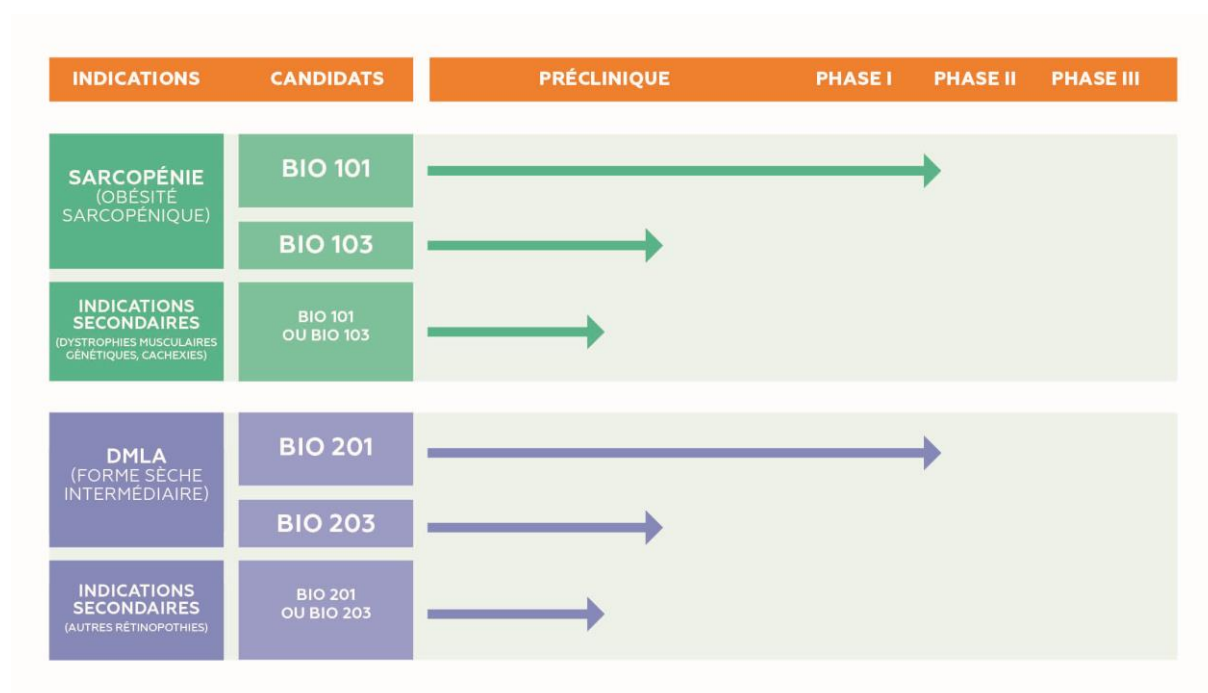


La première génération de candidats est issue d'un processus de *screening phénotypique* sur des modèles cellulaires et animaux de la pathologie, sans connaissance *a priori* des cibles moléculaires. Leur origine nutritionnelle permet d'accélérer le *développement clinique* des candidats, en raison de 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 BIO101, un candidat médicament en *développement clinique* pour traiter la sarcopénie et BIO201, 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

Les candidats médicaments de première génération BIO101 et BIO201 entrent en phase 2b de *développement clinique* en 2015 : les protocoles cliniques sont validés, Biophytis est en cours de contractualisation avec des centres cliniques, et la production des lots cliniques est prête à être lancée.

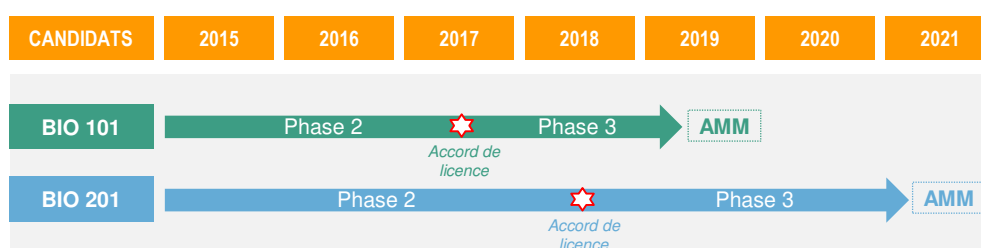


Le candidat médicament de deuxième génération BIO103 sera prêt pour entrer en phase préclinique réglementaire au second semestre 2015, et BIO203 qui est en voie d'optimisation et de développement galénique pourra entrer en phase préclinique réglementaire début 2016.

Par ailleurs, un travail de caractérisation de ces composés sur des *indications secondaires* a été engagé sur des modèles animaux de pathologies voisines de l'indication principale.

La Société prévoit de signer un premier accord de licence sur l'exploitation de BIO101 dans le traitement de la sarcopénie et des indications secondaires en 2017 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 2019.

Un second accord de licence sur l'exploitation de BIO201 dans le traitement de la DMLA et des indications secondaires est prévu 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 2021.



6.1.5. Le modèle économique

L'objectif de Biophytis est de proposer aux laboratoires pharmaceutiques en 2017-2018 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 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.

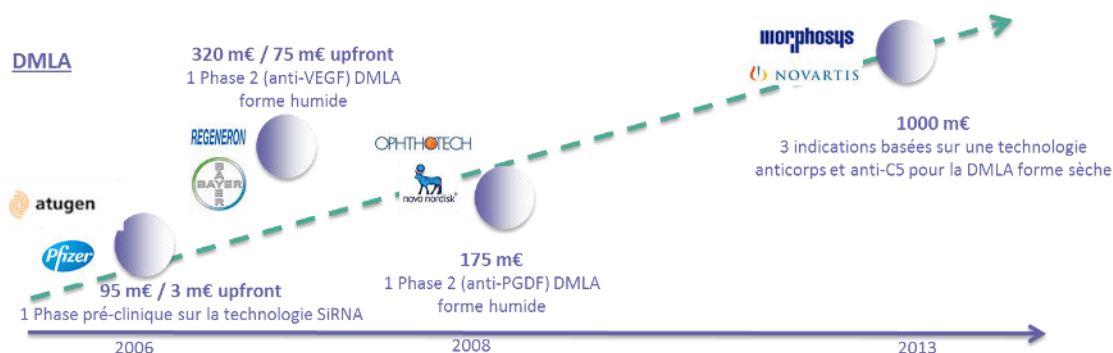
La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques, qui ont identifié ces pathologies parmi leurs axes stratégiques pour les années 2020-2030 contribuent à ce mouvement, soit par leurs propres développements, soit en signant des accords technologiques avec des biotech.

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. PROGRAMME SARCOPENIE

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.

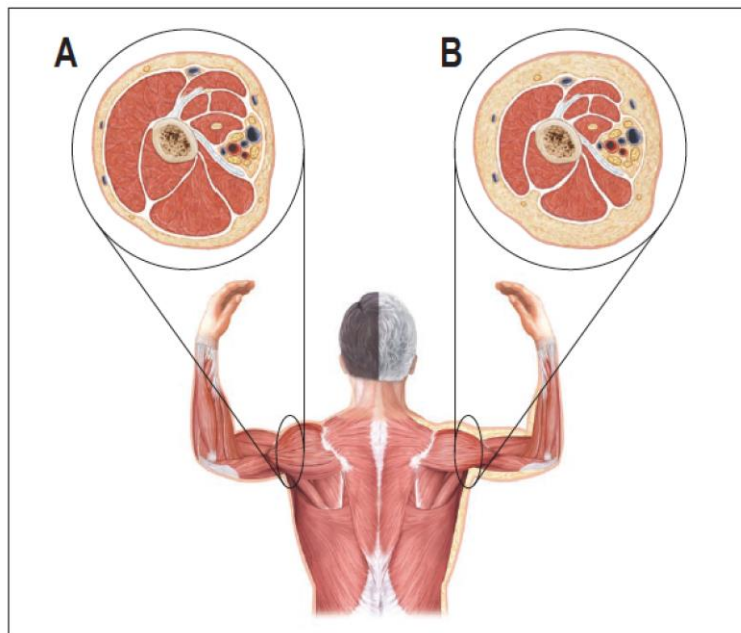
• **La sarcopénie**

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 1989⁷ 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)⁸ a travaillé sur l'établissement d'une définition consensuelle de la sarcopénie. Il a insisté sur la nécessité de

⁷ Rosenberg I. 1989. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*, 50: 1231–1233.

⁸ 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.

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.



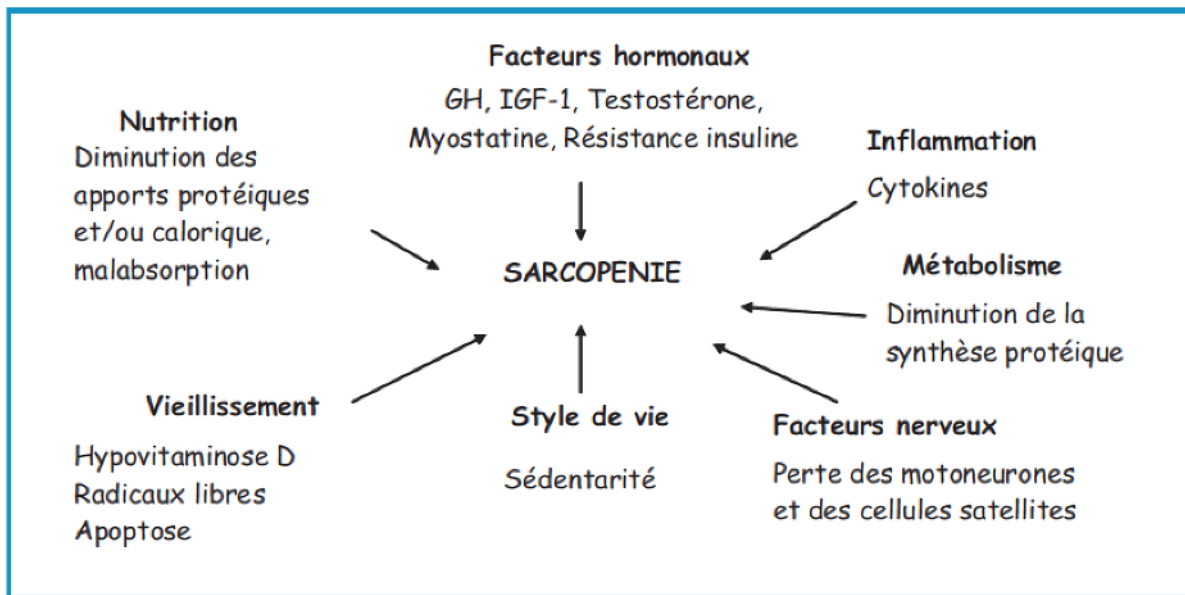
Les changements de composition corporelle lors de la sarcopénie (B) par comparaison avec le jeune adulte (A) correspondent à une perte de masse maigre et une augmentation du tissu adipeux, autour et entre les muscles, conséquences (entre autres) de l'inactivité physique et d'une alimentation inadéquate. Ces changements sont encore amplifiés chez les personnes obèses (Benton et al., 2011)⁹.

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 de la mortalité. Différentes études estiment que 25% des personnes de plus de 70 ans et 40% des plus de 80 ans seraient sarcopéniques.

⁹ Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. 2011. Sarcopenic obesity : strategies for management. *AJN*, 111: 38-44.

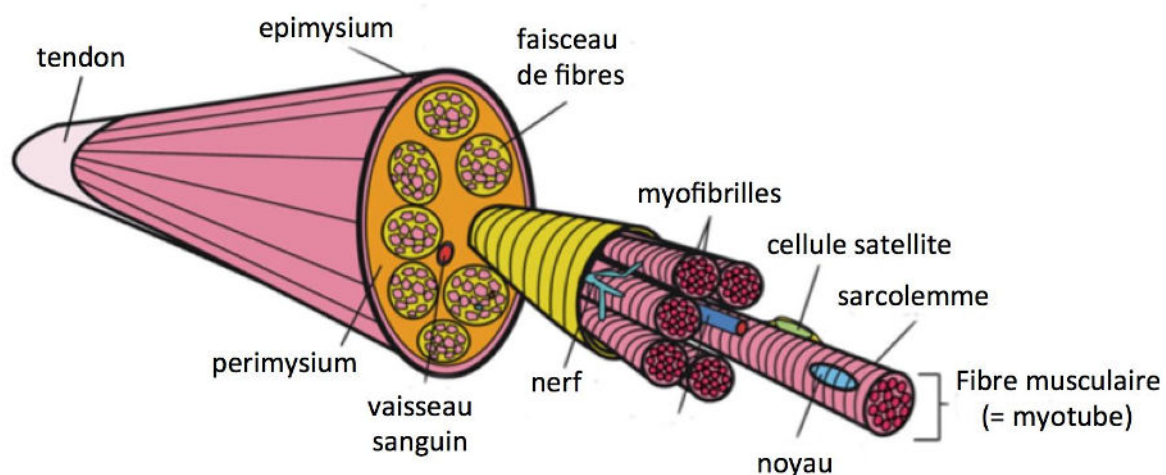


La sarcopénie, une pathologie multifactorielle (Aussel et al., 2013)¹⁰.

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**

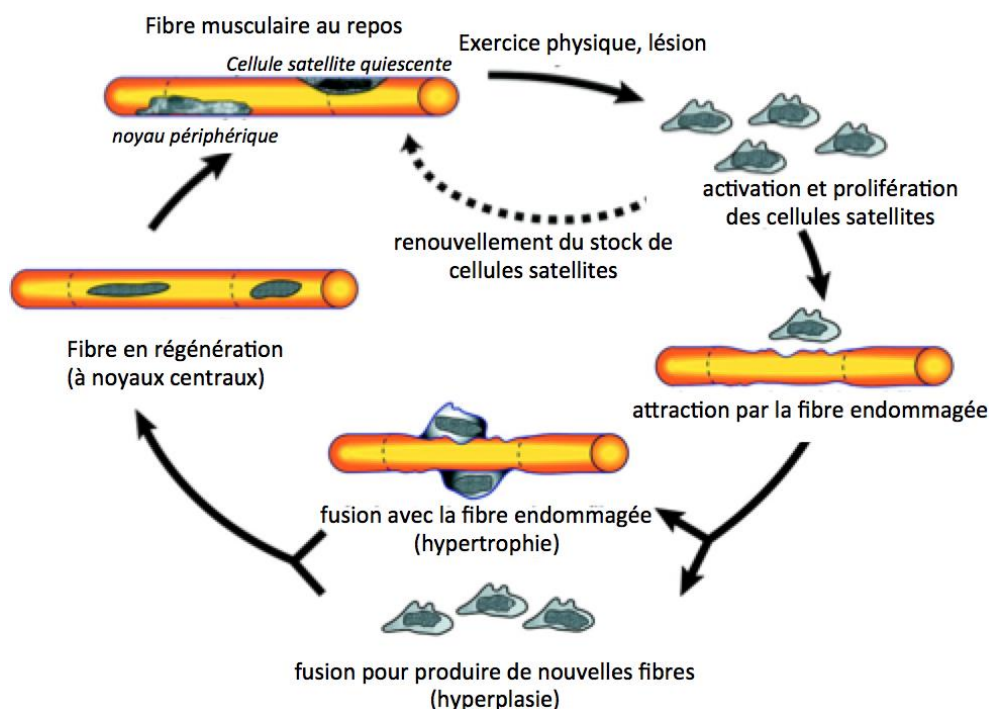
Les *muscles squelettiques* représentent une fraction très importante du poids du corps et de la masse protéique (28-35% chez un adulte en bonne santé). Ils sont le siège d'un important renouvellement, puisque l'organisme fabrique entre 250 et 300 g de protéines musculaires chaque jour.



Structure d'un muscle squelettique (Scime et al., 2009)¹¹

¹⁰ 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.

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).

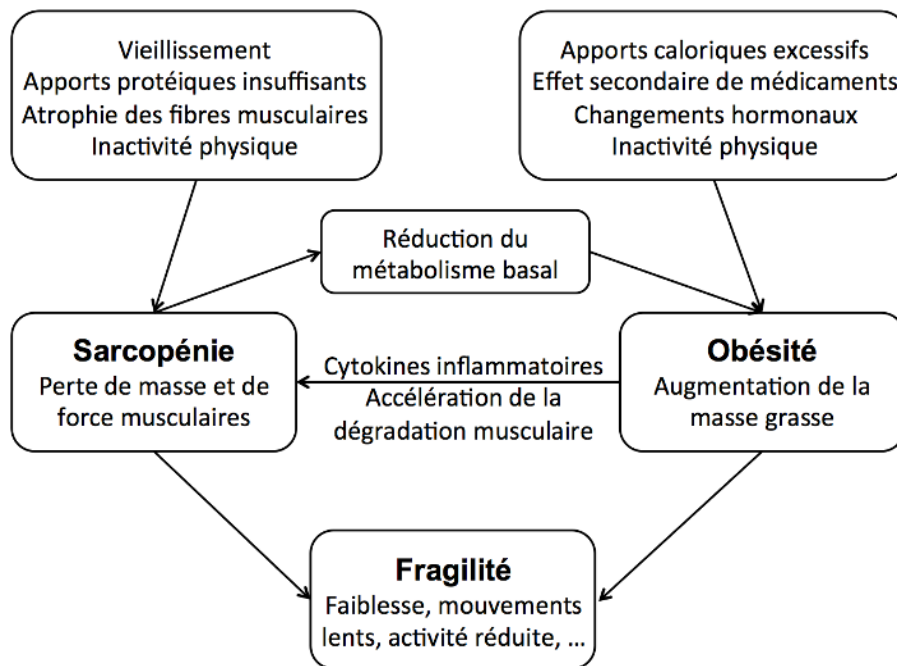


Les *muscles squelettiques* contiennent plusieurs types de *fibres*. Les *fibres* de type II sont puissantes, mais se fatiguent rapidement, tandis que les *fibres* de type I sont moins puissantes, mais permettent des efforts prolongés.

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 leur capacité du tissu musculaire à synthétiser les protéines musculaires, ainsi qu'à des processus de dégradation exacerbés.

¹¹ Scime A, Caron AZ, Grenier G. 2009. Advances in myogenic cell transplantation and skeletal muscle tissue engineering. *Frontiers in Bioscience*, 14: 3012-3023.



Les changements qui conduisent à la sarcopénie sont amplifiés chez les personnes obèses (= obésité sarcopénique) (d'après Jarosz et Bellar, 2011)¹²

- **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 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.

¹² Jarosz PA, Bellar A. 2011. Sarcopenic obesity : an emerging cause of frailty in older adults. *Geriatric Nursing*, 30(1): 64-70.

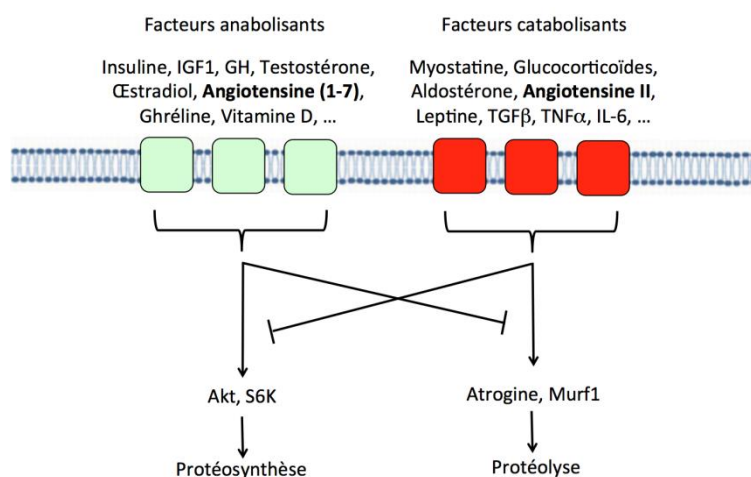
6.2.2. Hypothèse médicale

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.

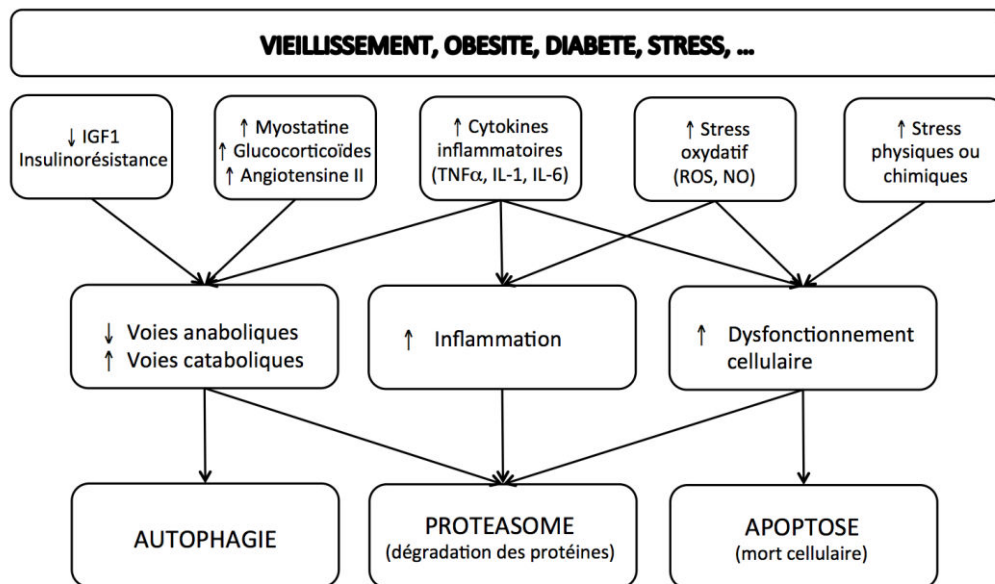
- **De la régénération du muscle au maintien de la fonctionnalité musculaire**

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'augmentation de la *protéolyse*, conséquence d'une augmentation des facteurs *catabolisants*, 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)¹³. 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)¹⁴.

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)¹⁵. Dans cette pathologie, les facteurs de risque cardio-

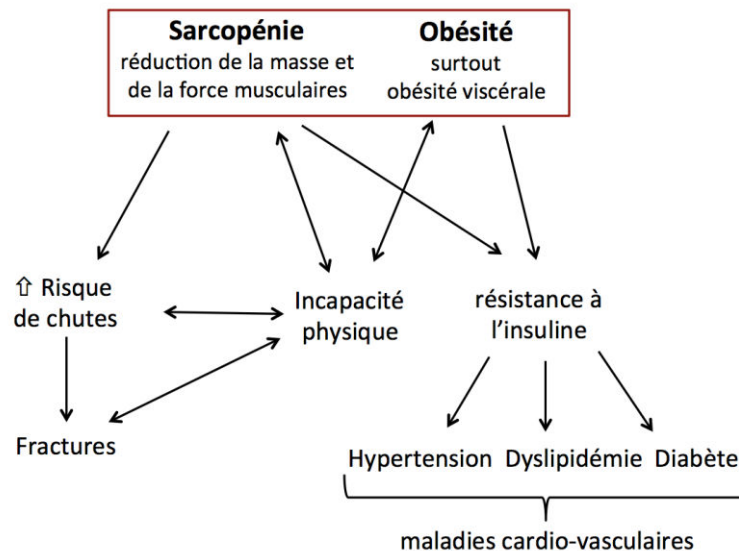
¹³ Lynch GS, Ryall JG. 2008. Role of γ -adrenoreceptor signaling in skeletal muscle : implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, 88: 729-767.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

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*.

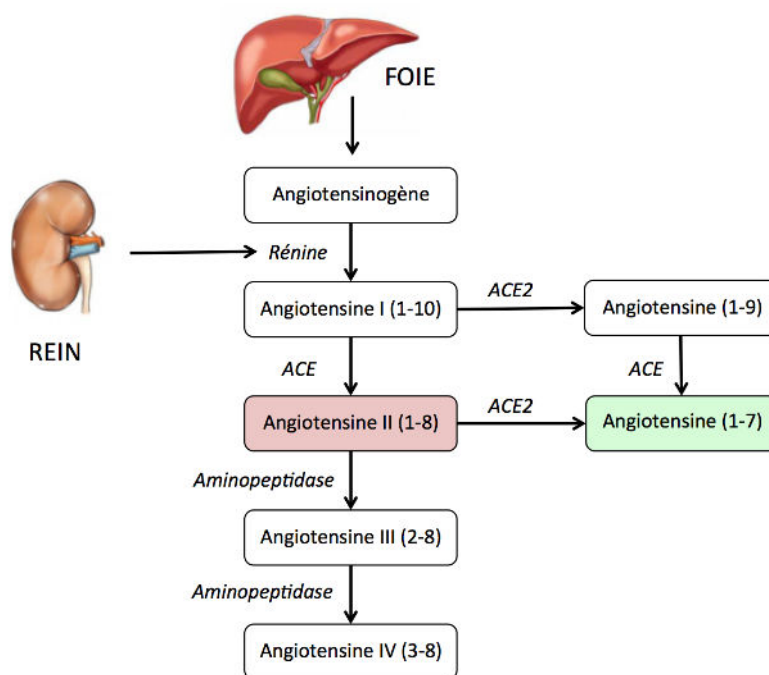
La sarcopénie des obèses représente donc une forme aggravée de la sarcopénie par la conjonction de plusieurs facteurs défavorables, l'effet délétère de l'infiltration graisseuse sur les muscles, qui réduit leur capacité *protéosynthétique* et amplifie leur dégénérescence, et le surpoids qui limite la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

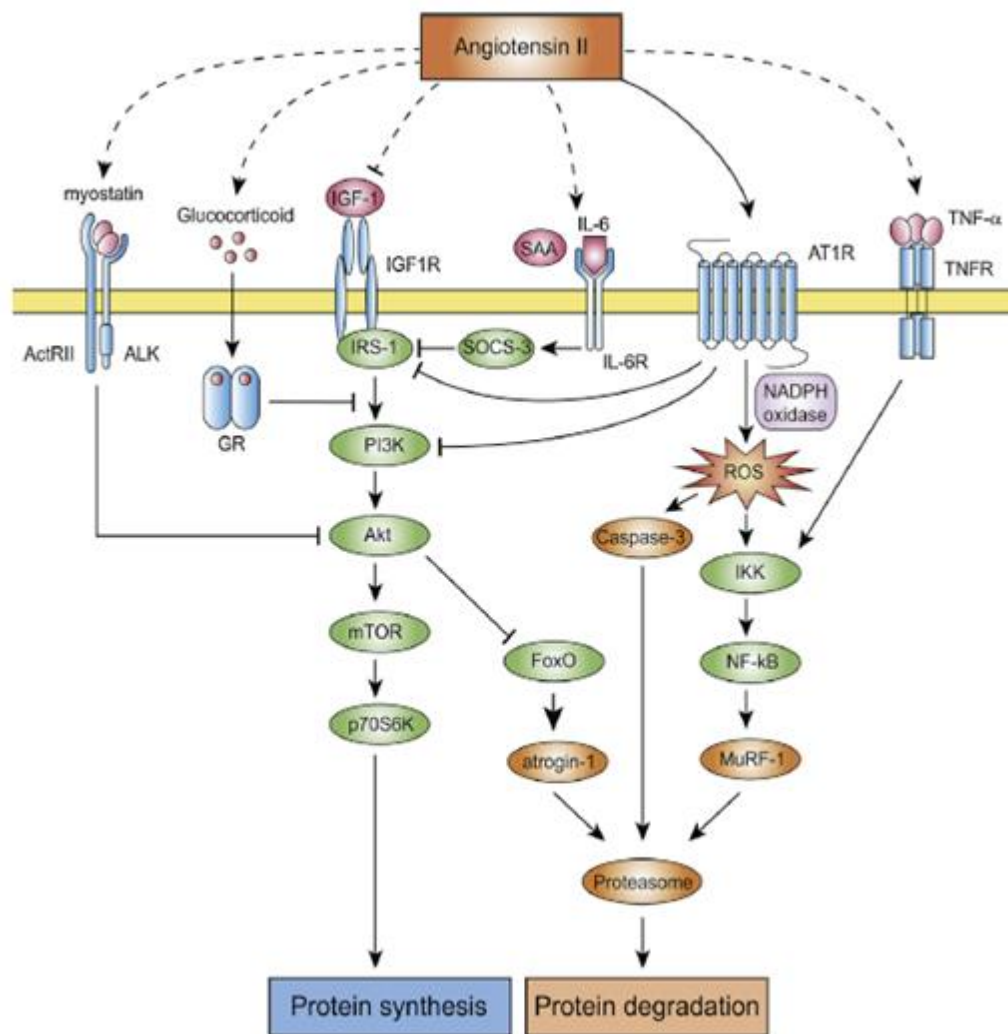


Les rôles physiologiques de tous ces composés sont en cours d'étude. L'implication du *système rénine-angiotensine* (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie, a été envisagée dans diverses études génétiques et *pharmacologiques* chez l'animal et l'homme (Carter et Groban, 2008)¹⁶.

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)¹⁷.

¹⁶ Carter CS, Groban L. 2008. Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction. *Aging Health*, 4(1): 37-46.

¹⁷ 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)¹⁸.

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)¹⁹. 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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

polymorphisme 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)²⁰.

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) ²¹
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) ²²
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) ²³
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) ²⁴
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) ²⁵

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)²⁶.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

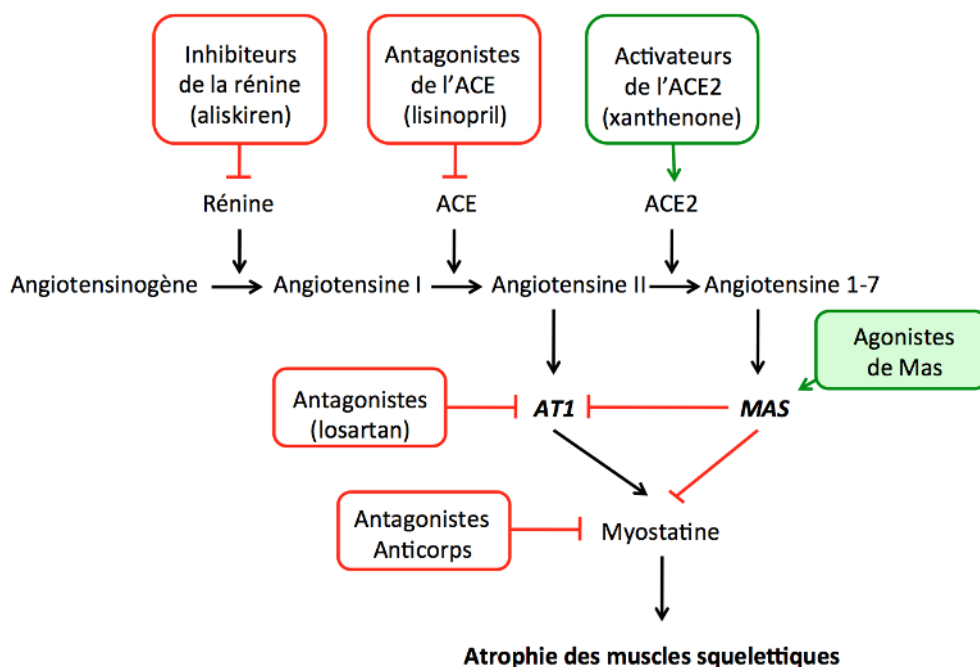
²⁵ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60(7): 1244-1252.

²⁶ 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)²⁷.

Développer des *agonistes* 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.

²⁷ 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 BIO101 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 BIO101. 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 BIO101 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.

BIO101 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 hypoglycémiant,
- elle possède des effets hypolipémiants.

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

Biophytis a déterminé le mécanisme d'action principal de BIO101, 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)²⁸, Biophytis a dans un premier temps préparé des conjugués entre BIO101 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 BIO101 et BIO103.

Biophytis conclue de ce travail que ces composés représentent les premiers *agonistes* 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)²⁹. 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)³⁰.

Le mécanisme d'action par lequel BIO101 et BIO103 stimulent l'*anabolisme* dans le muscle est schématisé ci-dessous :

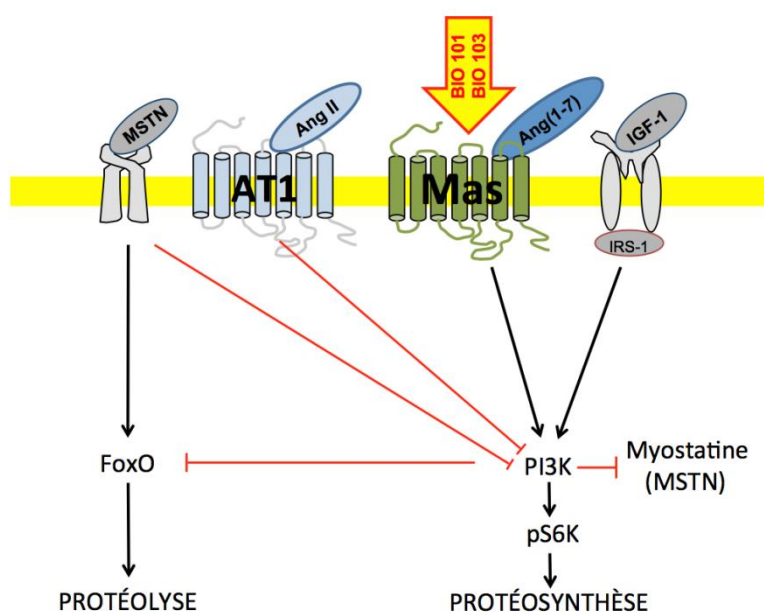


Schéma représentant le mécanisme d'action de BIO101 sur l'anabolisme et le catabolisme musculaires

²⁸ Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. 2010. Ecdysteroids elicit a rapid Ca^{2+} flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids* 70: 632-637.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

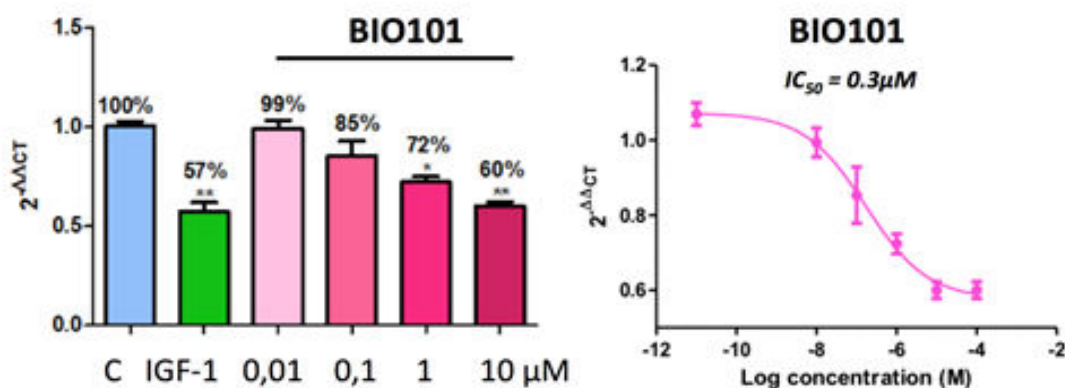
- **Expérimentations réalisées avec les cellules musculaires**

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 BIO101

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 BIO101 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 :

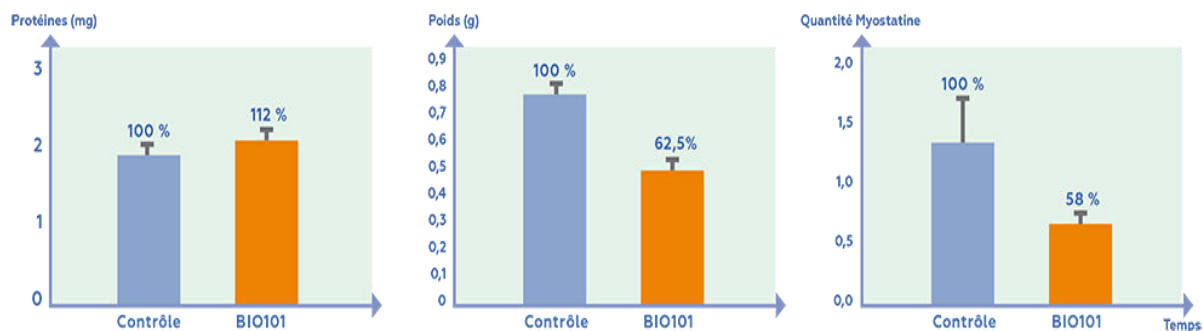
Référence	Modèle animal	Résultats
Foucault et al. 2015, en cours de publication	Souris C57Bl/6J jeunes, nourries avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse des <i>muscles squelettiques</i> Inhibition de l'expression de la <i>myostatine</i> stimulation de l'expression de gènes de la myogenèse 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 ³¹	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 ³²	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.

³¹ 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.

³² 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 BIO101 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.

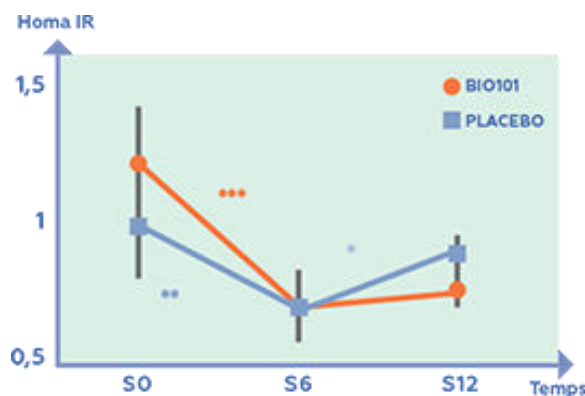
Les études de biodisponibilité réalisées chez le rat ont permis d'identifier des molécules dérivées présentant une biodisponibilité très supérieure à celle de BIO101.

- **Etudes cliniques chez des volontaires sains**

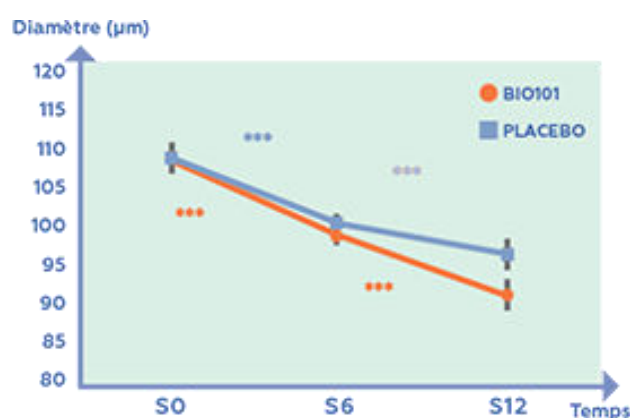
Les effets de BIO101 ont été évalués dans une *étude clinique* réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Prof. Karine Clément) chez des volontaires sains obèses après administration chronique orale pendant 3 mois (6 semaines de régime hypocalorique suivies de 6 semaines de régime normo-calorique). 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, 2013³³).

Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Foucault et al., 2015, en préparation	40 mg / jour	58 sujets obèses (30 verum, 28 placebo) 18-65 ans 3 mois (dont 1,5 mois de régime hypocalorique)	Réduction de la masse grasse abdominale Réduction de la résistance à l'insuline Stabilisation du poids après la phase de régime

³³ Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. 2013. Pflanzliche Präparate für die Therapie klimaterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen. *Frauenarzt* 54(6): 580-587.



Augmentation de la sensibilité à l'insuline (mesurée par l'index HOMA IR³⁴) dans l'étude clinique chez des volontaires sains obèses (BIO101 est en trait plein ; le placebo en pointillés)



Diminution de la taille adipocytaire dans l'étude clinique chez des volontaires sains obèses (BIO101 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)³⁵ ainsi que leur masse musculaire (+ 6.5 %- Simakin et al., 1988)³⁶.

• Développement de BIO103

Le développement de BIO103 a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par *hémisynthèse* de BIO101 dans plus de 5 séries chimiques, qui ont

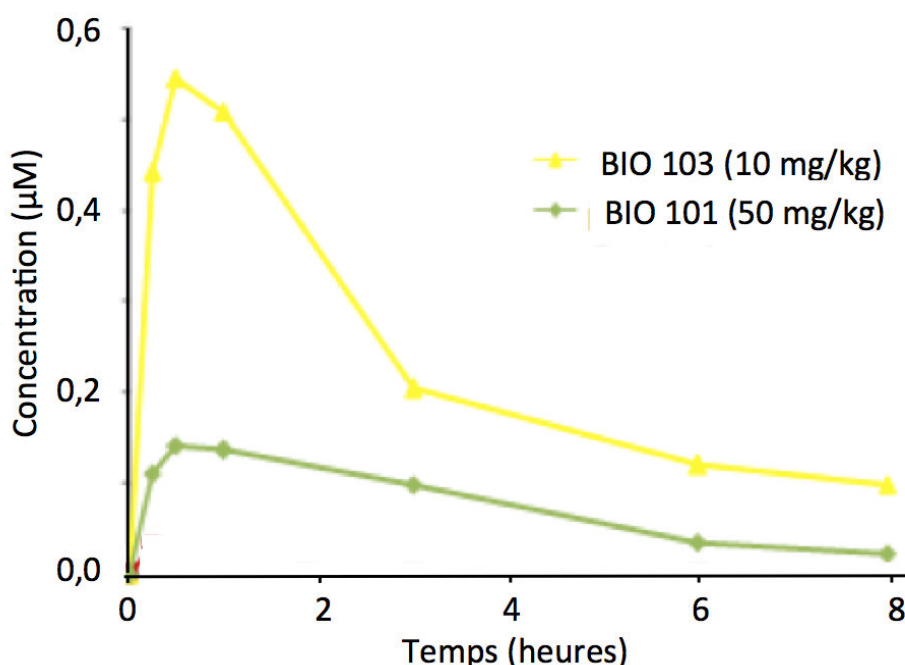
³⁴ HOMA-IR (HOMeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) = [Glycémie à jeun (mmol/L) x Insulinémie à jeun (mU/L)] / 22,5

³⁵ 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.

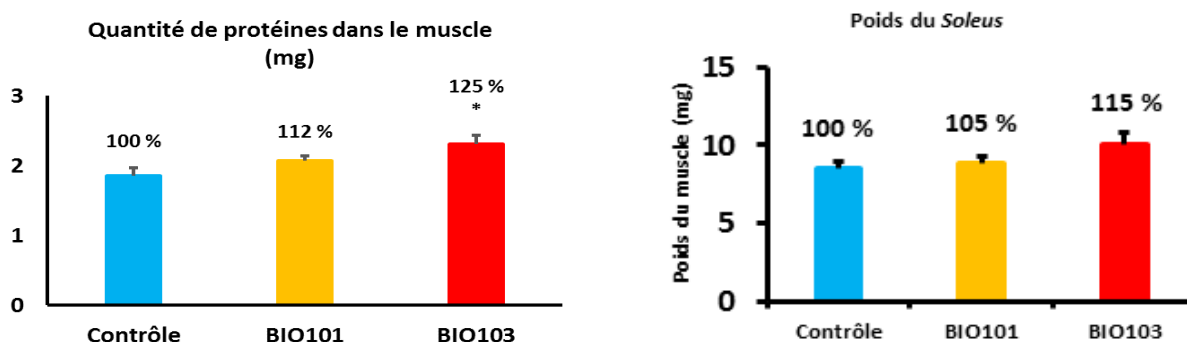
³⁶ Simakin SYu, Panyushkin VV, Portugalov SN, Kostina LV, Martisorov EG. 1988. Combined application of preparation Ecdysten and product Bodrost during training in cyclic sports. *Sports Science Bulletin* N°2, 29-31.

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 BIO101, avec une biodisponibilité 20 fois supérieure à celle de BIO101 et une activité améliorée in vivo dans le modèle animal.



Augmentation de la biodisponibilité de BIO103 vs BIO101 (administration orale)



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

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.

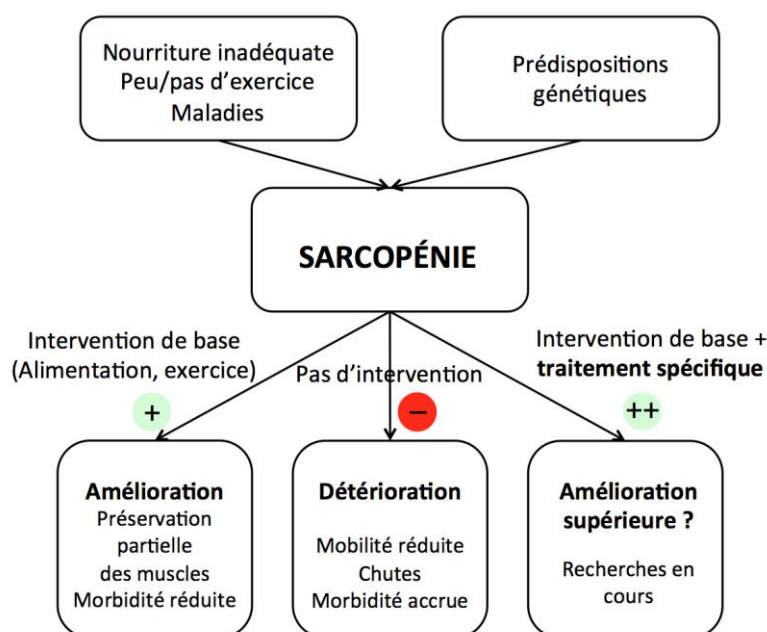
L'activité physique est préconisée comme moyen pour lutter contre la sarcopénie. Il peut dès lors être proposé de mettre en place un programme quotidien d'exercices physiques d'une durée de 30 minutes plutôt de type résistance, permettant de renforcer en particulier la force musculaire et la mobilité. 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)³⁷.

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)³⁸, voire un apport protéique « pulsé » (Aussel et al., 2013)³⁹. L'apport de *leucine* s'inscrit dans la même logique (Katsanos et al., 2006)⁴⁰.

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, 2012⁴¹) .



³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ 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.

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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 β -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 myostatine (extrait de Smith et Lin, 2013)⁴²

nom	Type	Sponsor	pathologie	patients	phase	état
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	Accelaron/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 liée cancer</i>	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.

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		- BIO101 (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 cardiometabolique - Administration orale	- Augmente la masse musculaire et la force - Administration par injection sous-cutanée

⁴² 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.

Biophytis estime à plus de 1 milliard d'euros, le chiffre d'affaires annuel au pic que pourrait réaliser un laboratoire commercialisant BIO101. Biophytis envisage de signer un accord de licence avec un laboratoire pharmaceutique à l'issue de la phase 2. Dans ce cas, le chiffre d'affaires en résultant pour Biophytis serait constitué d'un premier paiement forfaitaire, puis de royalties calculées dans un ordre de grandeur de 5 à 15% du chiffre d'affaires du laboratoire, dont il conviendra de déduire les royalties de 10% maximum dues aux co-titulaires des brevets.

6.2.5. Prochaines étapes de développement

La prochaine étape de développement consiste à déterminer la dose thérapeutique efficace de BIO101 dans une *étude clinique* de Phase 2b réalisée sur 180 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 en suivant une étude de Phase 1.



• Développement clinique de BIO101

L'étude clinique a pour objectif d'évaluer l'effet du produit BIO101 sur la fonction musculaire chez des personnes âgées (+ de 70 ans) obèses (BMI = 30-34) et sarcopéniques (Index de masse musculaire entre 8.51-10.75 kg/m² chez les hommes et 5.7-6.75 kg/m² chez les femmes). Deux posologies de BIO101 seront comparées au placebo : BIO101 100 mg et BIO101 350 mg.

Le Principe Actif Pharmaceutique (ou Active Pharmaceutical Ingredient ie API) sera extrait de *Stemmacantha carthamoides*, une plante à double usage alimentaire et médicinal cultivée en Chine et purifiée à la qualité pharmaceutique en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par une société industrielle européenne de taille mondiale (contractualisation en cours). La production des lots cliniques pilotes sera terminée au troisième trimestre 2015.

180 patients obèses sarcopéniques seront recrutés dans plusieurs Centres d'Investigation Clinique en France, avec pour centre principal l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'étude sera réalisée en respectant les Bonnes Pratiques Cliniques avec l'appui d'une société spécialisée dans l'accompagnement des études clinique (CRO).

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, 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 sarcopénie (Cruz-Jentoft et al. 2010)⁴³. Des biopsies de muscles et de tissus adipeux seront réalisées pour mesurer des paramètres d'histologie des adipocytes mais également le nombre et le type de *fibres musculaires*. Une analyse d'expression génique par *microarray* pourrait également être réalisée. Enfin un prélèvement des selles pourrait être réalisé pour étudier les liens éventuels entre performance physique et *microbiote* chez ces personnes.

Le planning prévisionnel de cette étude comprenant quatre phases est le suivant :

- | | |
|-----------------------------|---|
| - Mars - Décembre 2015 : | design, lots cliniques et dossier réglementaire |
| - Décembre 2015 : | autorisation ANSM |
| - Janvier - Juin 2016 : | recrutement |
| - Juillet - Décembre 2016 : | investigation |
| - Janvier - Mars 2017 : | résultats et rapport |
| - Avril - Juin 2017 : | présentation-publication étude |

- **Développement de BIO103**

BIO103 va entrer en préclinique réglementaire au second semestre 2015. Il entrera ensuite en Phase 1 en 2016.

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

6.3.1. Maladie et épidémiologie

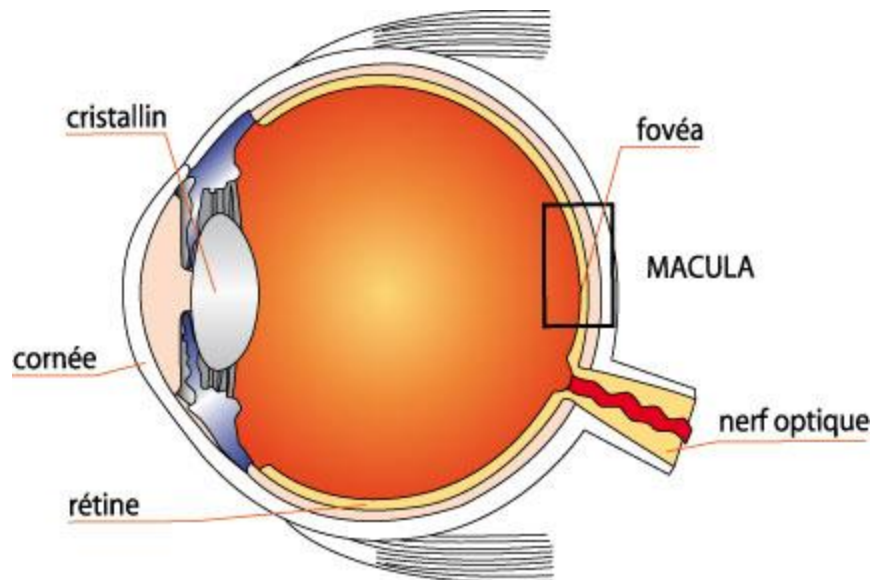
La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale. La maladie est rare avant l'âge de 65 ans, mais sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. Le traitement de la DMLA pour la forme sèche 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 sèche⁴⁴. Aucun traitement de la forme sèche de la DMLA n'est disponible, qui est la forme la plus

⁴³ 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.

⁴⁴ Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Diabetic Retinopathy (DR): World Drug Market 2013–2023. (2012).

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-vitréennes mensuelles.



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)⁴⁵. 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

⁴⁵ 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.

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)⁴⁶. 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 et al. 1997)⁴⁷, 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)⁴⁸. 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.

- **Causalités de la DMLA**

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)⁴⁹. Néanmoins, les

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. 1998. The psychological impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116: 514-520.

⁴⁹ Hyman L, Neborsky R. 2002. Risk factors for age-related macular degeneration : an update. *Curr Opin Ophthalmol*, 13(3): 171-175.

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)⁵⁰.

D'autres facteurs interviennent clairement, en particulier des facteurs génétiques, qui expliqueraient près de 50% de la variabilité *phénotypique* dans plusieurs études d'association (Priya, 2012)⁵¹. 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)⁵² 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 physio-pathologiques. 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)⁵³. 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)⁵⁴.

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)⁵⁵. 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)⁵⁶. Les

⁵⁰ Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. 2003. Changes and determinants in cigarette smoking prevalence in southwest France, 1985-1997. *Eur J Public Health*, 13: 168-170.

⁵¹ 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.

⁵² 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.

⁵³ Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. 2013. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 45(4): 433-439

⁵⁴ 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.

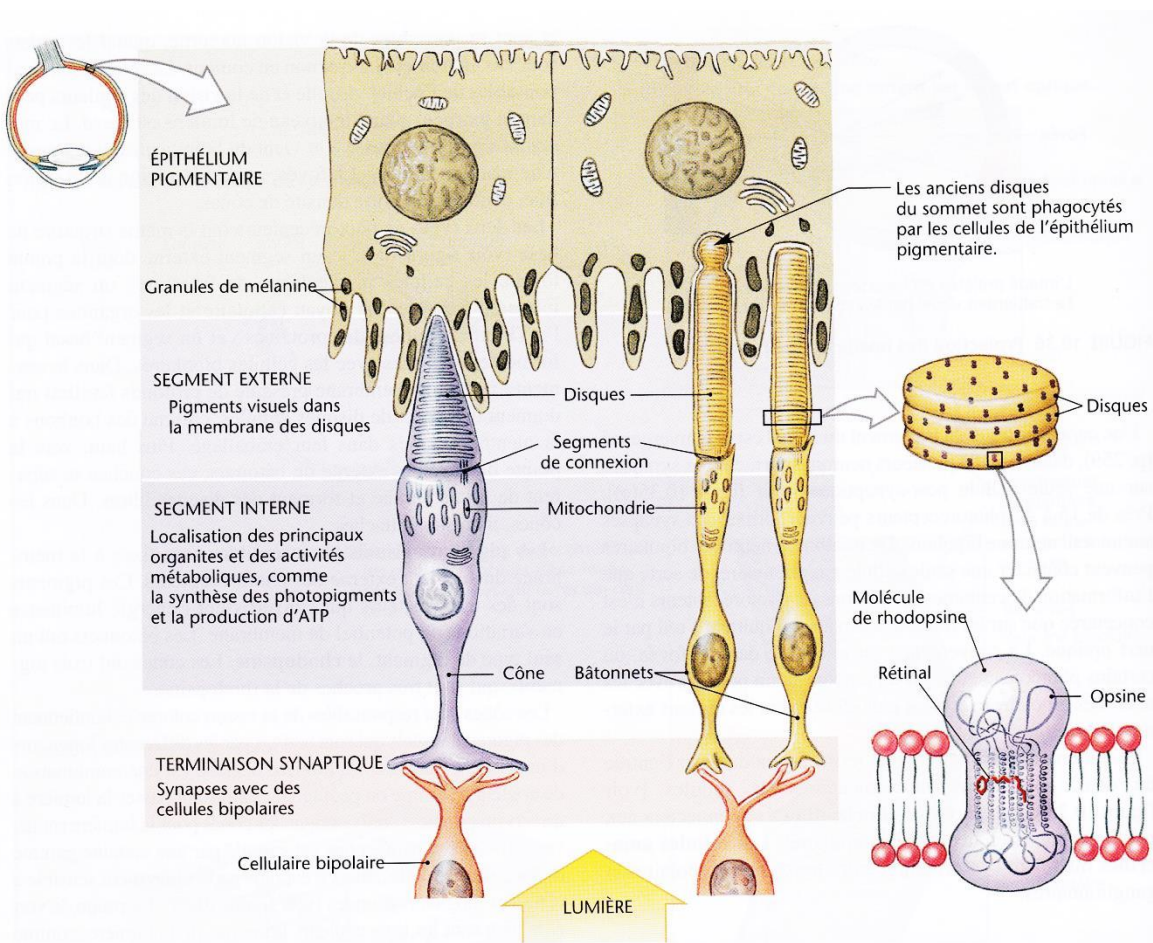
⁵⁵ Harman D. 1981. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 78(11): 7124-7128.

⁵⁶ 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.

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)⁵⁷; elles optimisent les concentrations ioniques dans les tissus environnants et éliminent les liquides de l'espace sous-rétinien (Marmor, 1990)⁵⁸. La compréhension actuelle 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.

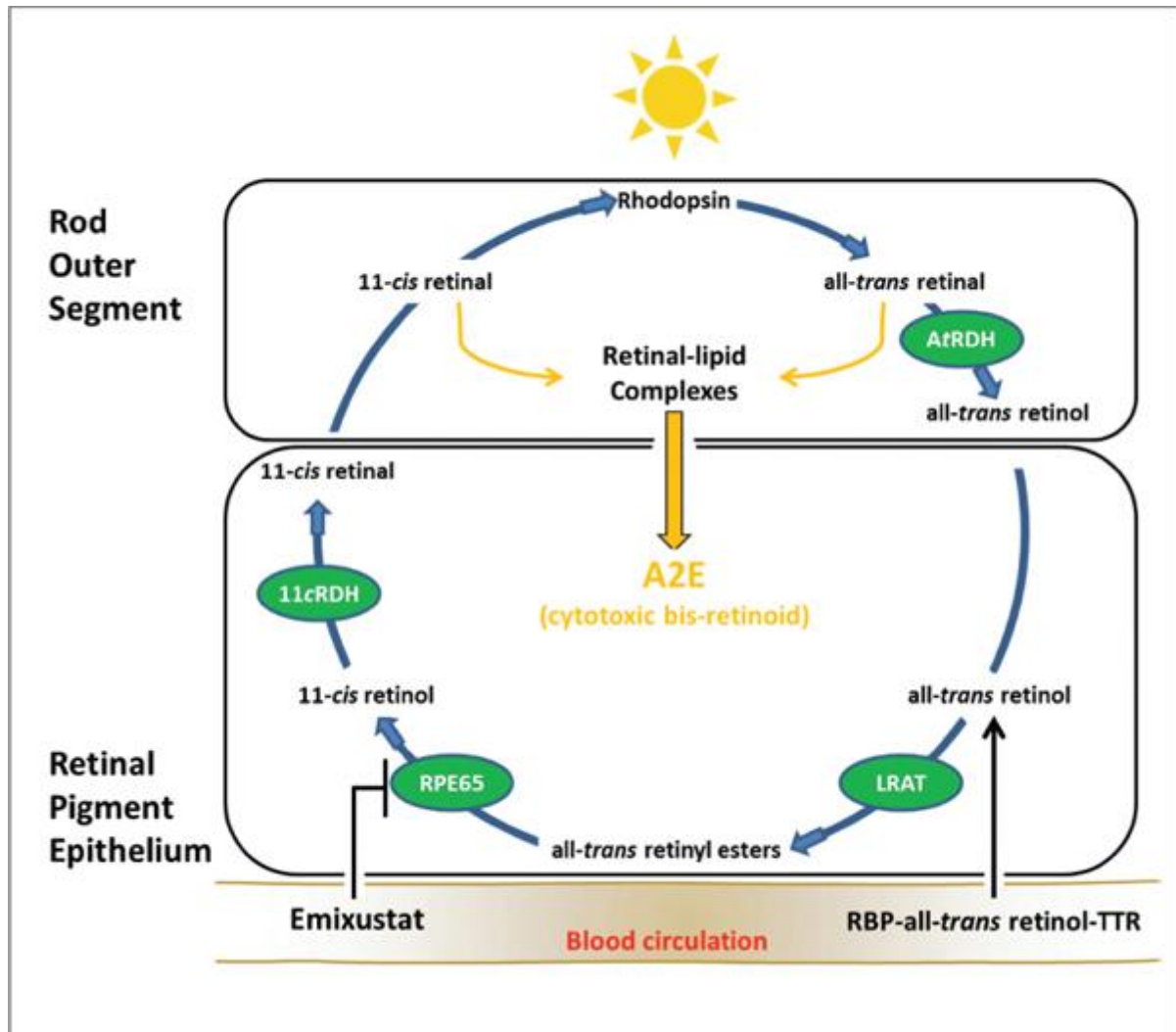


Les relations entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien (In « Physiologie humaine : une approche intégrée », Dee Unglaub Silverthorn Ed., Pearson Education, 4^{ème} édition, 2007)

⁵⁷ 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.

⁵⁸ Marmor MF. 1990. Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye (Lond)*, 4(Pt 2): 340-344.

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.



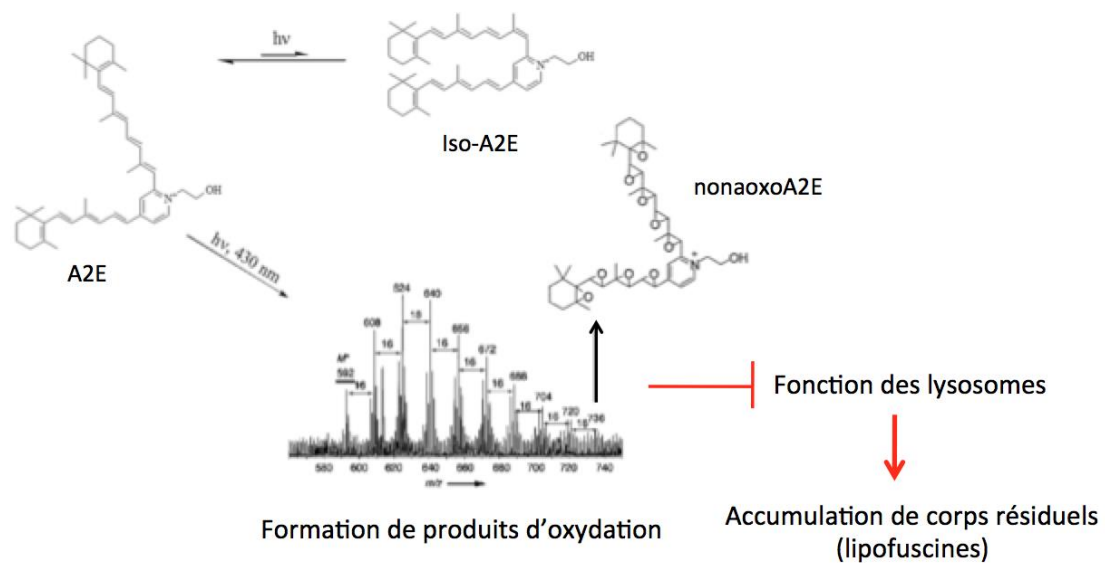
Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD⁵⁹

Sous l'effet de la lumière, le rétinal 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*.

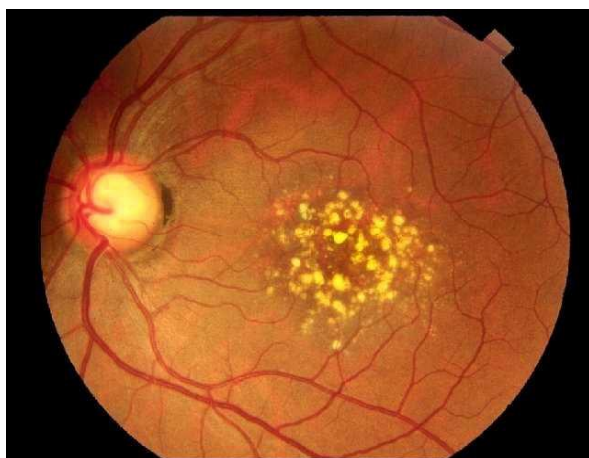
Ce mécanisme de protection possède toutefois un revers, lorsque, à la suite d'un mauvais fonctionnement du cycle du *pigment visuel* (lié à l'âge ou à des défauts génétiques), l'A2E s'accumule en grande quantité dans les cellules de l'*EPR*. En effet, cette molécule possède des propriétés de *détergent 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

⁵⁹ MATA et al, 2013 Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD, Retinal Physician

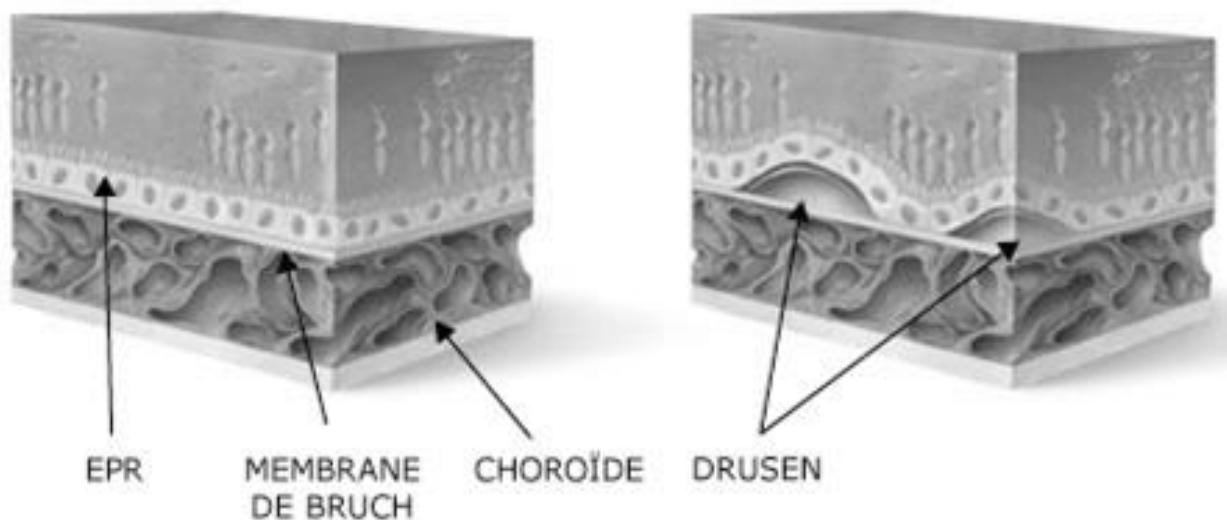
vont réagir avec divers constituants cellulaires, perturbant ainsi l'activité de l'*EPR* et en particulier son activité de digestion des fragments de *photorécepteurs* (Sparrow et al, 2000)⁶⁰. De ce fait, les cellules de l'*EPR* accumulent des déchets.



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.



⁶⁰ 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.



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)⁶¹. 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 rétinienne 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.

⁶¹ Gehrs KM et al. 2006. Age-related macular degeneration: emerging pathogenetic and therapeutic concepts. Ann Med., 38:450-471

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 la rétine (AREDS, 2001⁶²). 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 Vitamines C et E a ainsi été associée au facteur génétique CFH (Awh, 2013)⁶³. Des traitements plus efficaces sont en développement, visant à limiter le *stress oxydatif* ou l'*inflammation*.

6.3.3. Preuve de concept

BIO201 a été sélectionné dans un test cellulaire sous stress lumineux aiguë des cellules de l'EPR en présence d'A2E. BIO201 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, BIO201 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 BIO201 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.

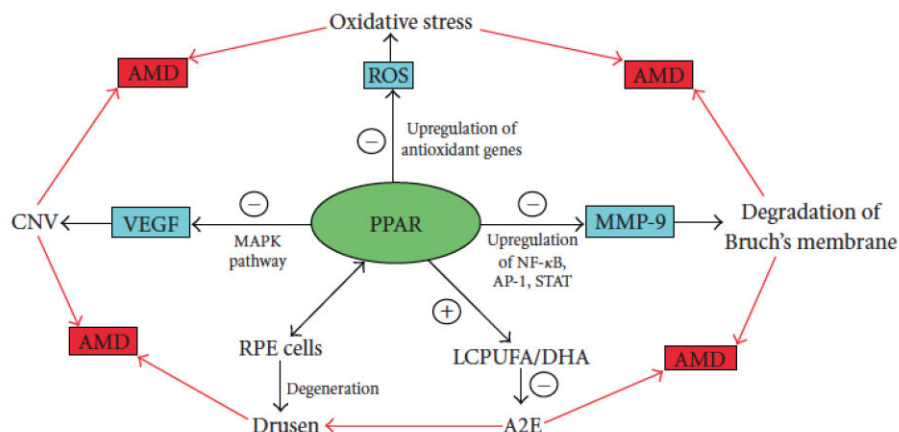
- **Mécanisme d'action : implication de PPAR α**

BIO201 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)⁶⁴.

⁶² 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

⁶³ 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

⁶⁴ Herzlich AA, Tuo J, Chan CC. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration. *PPAR Research*, article ID 389507.



BIO201 est un agoniste de PPAR α , impliqué dans la protection des cellules de la rétine

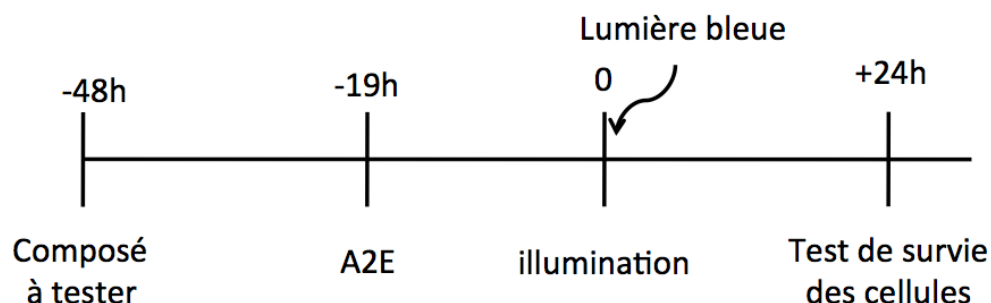
BIO201 confère une protection des cellules d'EPR chargées en A2E en présence de lumière bleue. La protection conférée par BIO201 peut être envisagée à plusieurs niveaux qui sont compatibles entre eux :

- BIO201 joue un rôle de filtre en absorbant la lumière bleue
- BIO201 réduit la captation de l'A2E (exogène) par les cellules de l'EPR (ou stimule son rejet)
- BIO201 possède une activité *antioxydante* par neutralisation des ROS (Tokarz et al., 2013⁶⁵) ou stimule les enzymes de la défense *antioxydante*
- BIO201 possède une activité anti-inflammatoire et anti-VEGF
- BIO201 protège contre l'*apoptose*

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

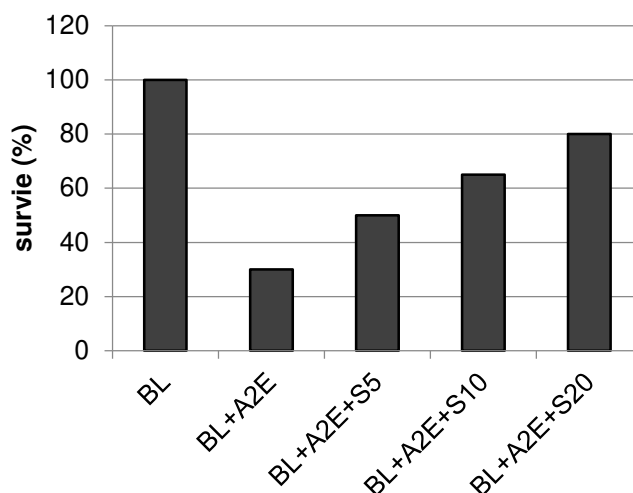
• **Expérimentations réalisées avec les cellules de la rétine**

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 BIO201. 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.



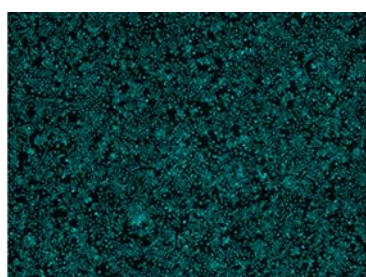
⁶⁵ Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. 2013. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology* 14: 461-482.

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

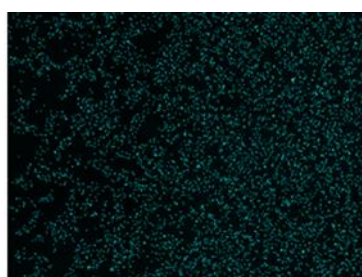


Survie des cellules de l'EPR conférée par BIO201 à différentes concentrations

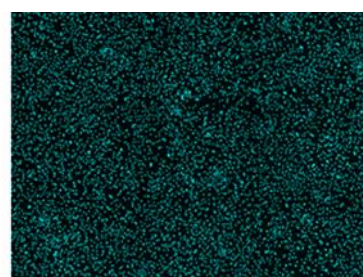
La mesure de la survie obtenue avec diverses doses de substance à tester permet de comparer les composés entre eux et de sélectionner les composés les plus actifs. Cette approche a permis de sélectionner les composés BIO201, un principe actif naturel, et BIO203, une molécule de synthèse apparentée à un principe actif naturel.



Contrôle sans A2E



Contrôle avec A2E



BIO201 avec A2E

Culture de cellules primaire d'EPR en présence de BIO201 vs Contrôle

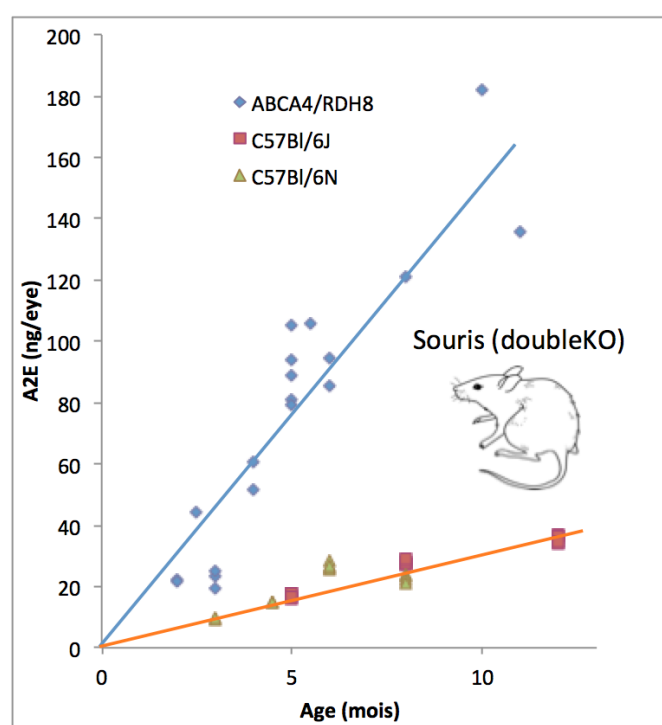
- **Expérimentations réalisées dans des modèles animaux de DMLA**

L'efficacité de BIO201 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

Référence	Modèle animal	Résultats
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)⁶⁶ et a été utilisé sous licence.



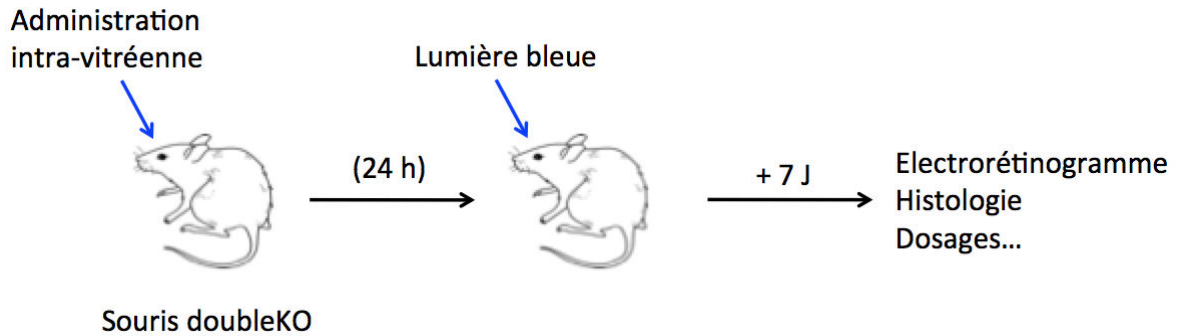
Accumulation d'A2E dans modèle animal de DMLA (Souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-})

⁶⁶ 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.

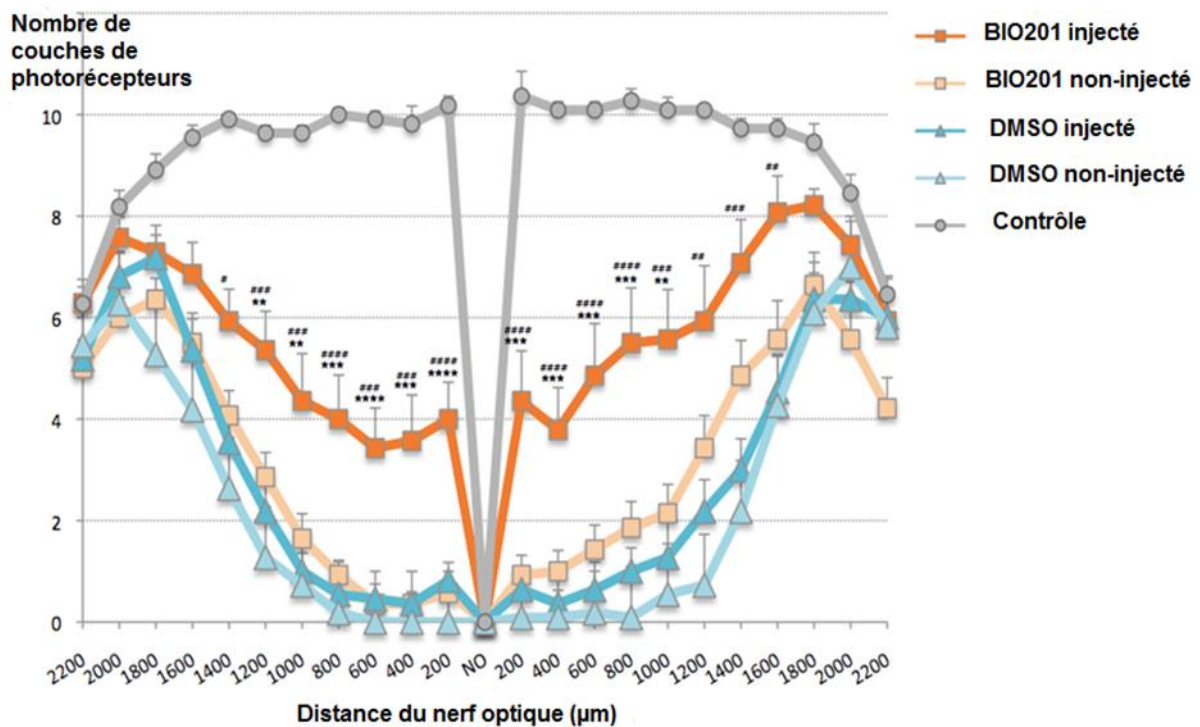
Ces souris accumulent de façon précoce des quantités importantes d'A2E, ce qui les rend très sensibles à la lumière bleue, et elles représentent de ce fait un modèle d'étude de la DMLA.

Ces souris ont été utilisées de deux manières complémentaires :

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

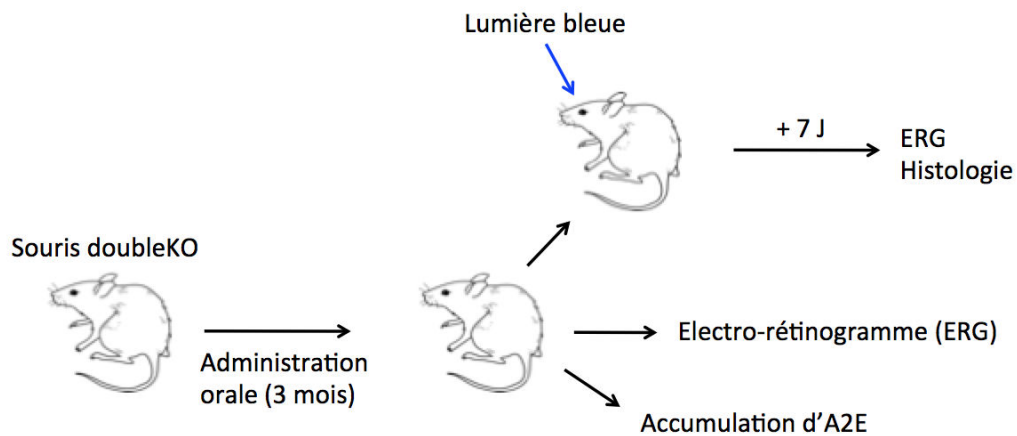


Les souris sont ensuite soumises à une lumière bleue intense et on mesure l'importance des dommages subis par la rétine 7 jours plus tard. On mesure l'activité électrique de la rétine par électro-rétinographie et on apprécie la quantité de photorécepteurs résiduels par histologie. Dans ce test, BIO201 a montré une activité protectrice significative.

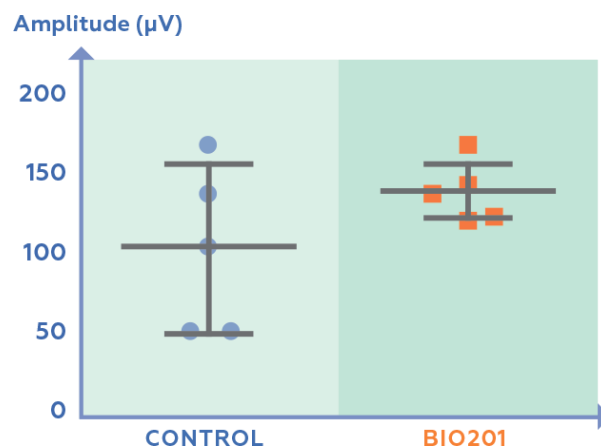


Nombre de couches de photorécepteurs après illumination dans des souris $ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}$ traités par BIO201 ou un contrôle, injection intra-vitréenne)

- ✓ par administration orale chronique de BIO101, incorporé à la nourriture des animaux, pendant 3 mois.

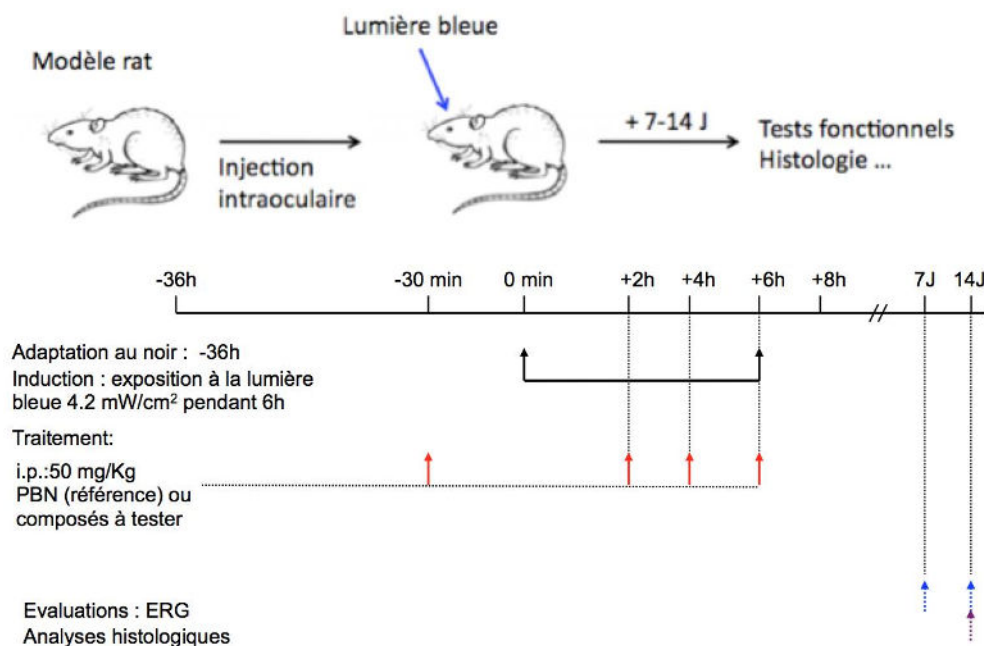


Chez les animaux traités, BIO201 s'est avérée efficace, en maintenant un *électro-rétinogramme* partiel (alors qu'il s'est dégradé chez les animaux non complémentés). D'autre part, les yeux des animaux ayant ingéré BIO201 contenaient des quantités d'A2E réduites.

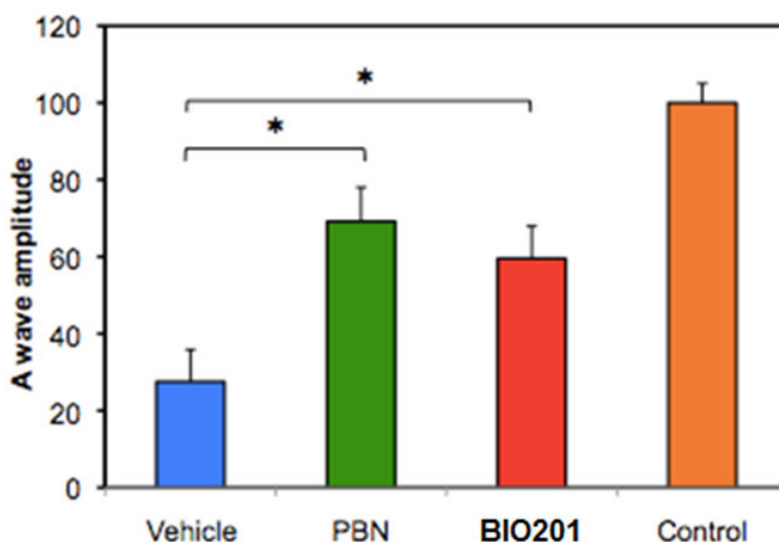


Moyenne des ondes A des ERG des souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}, après administration orale de BIO101 pendant 3 mois)

(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 BIO201 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)

BIO201 a donc fait la preuve de leur efficacité in vitro et in vivo et s'est avéré plus efficace que des molécules précédemment décrites.

BIO201 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 dizaine de mg/jour 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 BIO201, 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 BIO201 est le principal <i>métabolite</i> circulant

- **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 et un développement galénique approprié doit être fait afin de stabiliser l'activité de BIO203 après injection intra-vitréenne pendant plus d'un mois.

BIO203 pourra alors entrer en préclinique réglementaire en 2016, puis en phase 1 en 2017, afin de démontrer son innocuité chez l'homme.

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 (Moisseiev et al. 1995)⁶⁷. 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)⁶⁸. 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.

⁶⁷ Moisseiev 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.

⁶⁸ Schlingemann RP, Witmer AN. 2009. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *Progr Brain Res*, 175: 253-267.

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 AREDS nutraceutique 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)⁶⁹: (i) la préservation des *photorécepteurs* et de l'*EPR*, avec des agents neuroprotecteurs, des inhibiteurs du cycle 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)

⁶⁹ 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>

Médicament	Mécanisme d'action	Sponsor	Phase	Statut
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 Tandospiro 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.

En conclusion, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement la DMLA forme sèche intermédiaire n'est actuellement disponible sur le marché, ou en *développement clinique*.

	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	- BIO201 (Phase 2b) - BIO203 (préclinique)	Anticorps anti-facteur du complément : - Lampalizumab (Roche) - LFG316 (Novartis) - Zimura (Ophtotech)	
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

Biophytis estime à plus de 1 milliard d'euros, le chiffre d'affaires annuel au pic que pourrait réaliser un laboratoire commercialisant BIO201. Biophytis envisage de signer un accord de licence avec un laboratoire pharmaceutique à l'issue de la phase 2. Dans ce cas, le chiffre d'affaires en résultant pour Biophytis serait constitué d'un premier paiement forfaitaire, puis

de royalties calculées dans un ordre de grandeur de 5 à 15% du chiffre d'affaires du laboratoire, dont il conviendra de déduire les royalties de 11% maximum dues aux co-titulaires des brevets.

6.3.5. Prochaines étapes de développement

Les prochaines étapes de développement consistent à déterminer la dose thérapeutique efficace de BIO201 dans une *étude clinique* de Phase 2b réalisée sur 180 patients atteints de DMLA intermédiaire ; terminer l'optimisation de BIO203 et évaluer son innocuité chez l'animal, puis chez l'homme, en conduisant une étude de Phase 1.



- **Evaluation clinique de BIO201**

L'objectif de cette étude clinique est de déterminer la dose thérapeutique efficace de BIO201, chez des personnes âgées atteintes de DMLA forme sèche, intermédiaire dans au moins un œil, et qui présentent une forte probabilité d'évoluer vers une forme sévère (forme exsudative ou *atrophie géographique*).

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

180 sujets âgés de plus de 50 ans et atteints de DMLA forme sèche intermédiaire seront recrutés en France dans une dizaine de Centre d'Investigation Clinique (CIC), dont le CIC de l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris. Ils seront répartis en 3 cohortes BIO201 100 mg, BIO201 350 mg et placebo. La période d'investigation sera de 24 mois, avec un point intermédiaire à 12 mois.

Le critère principal est l'accumulation de *lipofuscines*, mesurée par l'autofluorescence du fond de l'œil. Les critères secondaires mesurés seront l'acuité visuelle, l'*atrophie géographique* ou la formation de néo-vaisseaux. L'ensemble de ces mesures sera réalisé dans un cadre GLP (Bonnes Pratiques de Laboratoire) et l'étude respecte les normes GCP (Bonnes Pratiques Cliniques).

Le planning prévisionnel de cette étude comprenant cinq phases est le suivant :

- | | |
|------------------------------|---|
| - Mars - Décembre 2015 : | design, lots cliniques et dossier réglementaire |
| - Décembre 2015 : | autorisation ANSM |
| - Janvier - Juin 2016 : | recrutement |
| - Juillet 2016 - Juin 2017 : | investigation et résultats intermédiaires |
| - Juillet 2017 - Juin 2018 : | investigation et résultats finaux |
| - Juillet - Septembre 2018 : | présentation-publication étude |

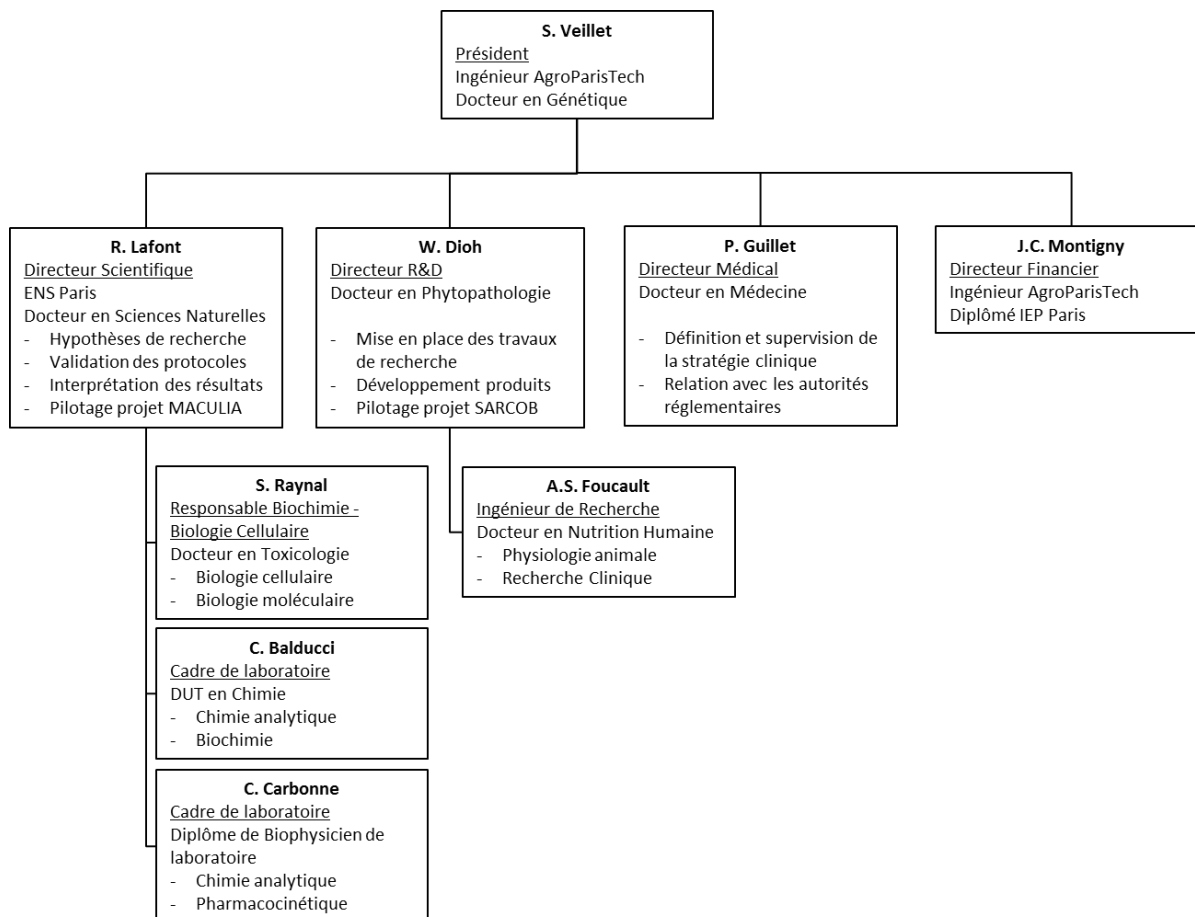
- **Développement de BIO203**

La phase d'optimisation de BIO203 a pour objectif la stabilisation de l'activité du candidat après injection intra-vitréenne sur une période supérieure à 1 mois. Une fois cet objectif atteint, le candidat entrera en développement préclinique pour vérifier son innocuité chez l'animal et constituer un dossier de préclinique réglementaire complet. La phase suivante consistera à évaluer son innocuité chez l'homme dans une étude de phase 1. Ces études seront sous-traitées à des CRO françaises spécialisées dans les études précliniques réglementaire et clinique Phase 1.

6.4. ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.4.1. Organisation

Biophytis est une structure légère, flexible qui emploie aujourd'hui 9 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 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 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.

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.

Waly DIOH – Directeur Recherche & 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.

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.

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.

Professeur Karine CLEMENT



Directrice de l'Institut hospitalo-universitaire de cardiologie, métabolisme, nutrition (ICAN) ; Professeur de nutrition à l'UPMC ; Directrice de l'équipe mixte INSERM/UPMC, Equipe 7 ; Praticien Hospitalier (PU-PH).

Experte en obésité massive et précoce en particulier génétique ; Collaboratrice de réseaux européens (Diogène, Hepadip, ADAPT, FLIP) ; Karine Clément est auteur de 260 publications enregistrées dans Pubmed.

Professeur Thomas VOIT



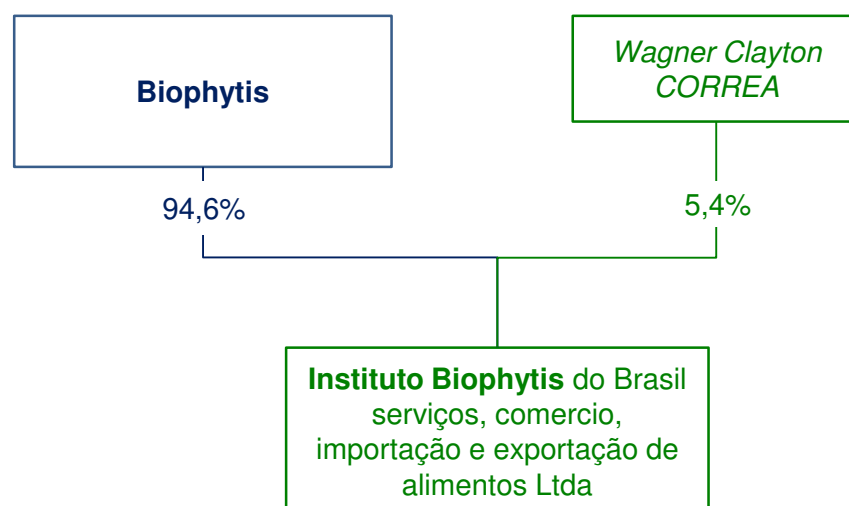
Directeur de l'Institut de Myologie ; Directeur de l'unité mixte de recherche *UPMC-CNRS-INSERM* Unité UM76 ; Professeur de pédiatrie à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

Expert des maladies neuromusculaires ; Médaille d'or de la faculté médicale de Essen ; Conseiller scientifique auprès du Centre allemand pour la recherche cardiovasculaire et du Centre pour les maladies neuromusculaires Londres-Newcastle ; Membre du board de la World Muscle Society (WMS) ; Thomas Voit a plus de 200 publications internationales.

7. ORGANIGRAMME

7.1. ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE

L'organigramme juridique de Biophytis se présente comme suit :



Biophytis détient 94,6% de **Instituto Biophytis** do Brasil serviços, comercio, 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.

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 n°08.308.555/0001-07,

Domiciliée : Av. Prof. Lineu Prestes N°2.242 Cidade Universitaria, na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 05508-000, Setor D, Bloco 4, CIETEC, 2° Pavimento, Modulo 10

Capital social : 898.632 BRL.

A la date du présent document de base, la Société détient 94.6% du capital social et des droits de vote de la société Instituto Biophytis Do Brasil Serviços Comércio, Importação e Exportação de Alimentos Ltda, société de droit brésilien (dénommée Biophytis Brésil).

Les 5.4% du capital restants sont détenus par Monsieur Wagner Clayton Correa, gérant de Instituto Biophytis do Brasil.

Depuis l'exercice social clos en 2010, Biophytis Brasil n'exerce plus aucune activité.

7.3. FLUX FINANCIERS DU GROUPE

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

- 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 580.000 euros ont été dépréciées.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1. Propriétés immobilières louées

La Société loue les locaux qu'elle occupe, et où est domicilié son établissement principal, au titre d'un bail commercial dont les caractéristiques sont les suivantes :

Adresse : parc Biocitech
102 avenue Gaston Roussel
93230 Romainville

Superficie : bureaux : 110 m²
laboratoires : 67 m²

Durée : du 1 juillet 2012 au 30 juin 2021
Le locataire a la possibilité de mettre fin au bail chaque année à la date anniversaire de prise d'effet du bail, moyennant un préavis de 6 mois.

Loyer annuel hors taxes hors charges : 34.953 euros (indexation annuelle sur la base de l'indice ILAT)

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, n° 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.

8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Se reporter à la section 20.1.1 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 sa filiale avec l'ensemble du Document de base et notamment les états financiers consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013. Le lecteur pourra consulter les notes annexées aux états financiers, telles qu'insérées à la section 20.1.1 du Document de base.

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

9.1. PRESENTATION GENERALE

9.1.1. Présentation générale

La Société a été immatriculée le 27 septembre 2006. Elle développe de nouveaux produits thérapeutiques (médicaments et nutraceutiques) à partir de molécules actives naturelles impliquées dans le processus du vieillissement.

Les recherches de Biophytis se concentrent sur le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies liées à l'âge.

La Société consacre ses ressources à la recherche et au développement.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital ;
- un emprunt obligataire convertible en actions ;
- des emprunts auprès de différents organismes (Oséo /BPI France, SOPRAN/Sanofi, Université Pierre et Marie Curie, SODISID/Arcelor, ...) ;
- des avances remboursables octroyées par Oséo 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.

9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

(III) Chiffre d'affaires

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

(IV) 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 2013 et 2014 sur le traitement de l'obésité sarcopénique (projet « SARCOB ») et de la DMLA (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)	31/12/2014	31/12/2013
Achats de matières premières et mses	(28 691)	(79 716)
Location	(103 645)	(142 551)
Assurances	(9 813)	(9 111)
Etudes et recherches	(52 193)	(26 954)
Honoraires propriété intellectuelle	(79 679)	(40 233)
Charges de personnel	(440 578)	(380 112)
Amortissement des immobilisations	(3 551)	(4 740)
Autres	(7 485)	(6 102)
Frais de Recherche et Développement	(725 635)	(689 519)
Crédit d'impôt recherche	153 104	215 822
Subventions	266 173	365 077
Subventions	419 277	580 899

Les dépenses de recherche et développement sont constituées essentiellement :

- des frais de personnel des ingénieurs (représentant 68% des charges de personnel encourus par la Société en 2014);
- des charges de location de plateformes techniques mise à disposition pour la réalisation d'expérimentation scientifiques ;
- des frais de protection des brevets ;
- des frais d'études et recherches.

La hausse de frais de recherche et développement de 36 K€ par rapport à 2013 s'explique par :

- une hausse des charges de personnel de 61 K€ essentiellement liée à la fin du statut de Jeune Entreprise Innovante dont bénéficiait la Société jusqu'en 2013, lui conférant un allègement des charges sociales ;
- Compensée par une baisse des charges de location de plateformes techniques et d'achats de matières premières en lien avec le stade d'avancement des deux projets majeurs de la Société en 2014 : SARCOB et MACULIA.

La diminution des dépenses de ces deux projets a entraîné corrélativement une baisse des subventions octroyées par rapport à 2013.

- **Frais généraux et administratifs**

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

COÛTS ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Location	(43 298)	(48 008)
Assurances	(9 813)	(9 111)
Rémunérations Interm. Honoraires	(41 120)	(102 519)
Déplacements, Missions et Réceptions	(23 924)	(25 011)
Frais postaux et télécommunications	(6 403)	(2 724)
Services bancaires	(15 412)	(10 462)
Impôts et taxes	(15 257)	(15 822)
Charges de personnel	(209 077)	(195 957)
Amortissement des immobilisations	(5 133)	(24 337)
Autres	(330)	(11 832)
Dotation / reprise provision pour risques et charges	(3 700)	50 000
Frais généraux et administratifs	(373 468)	(395 784)

Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- des rémunérations du personnel administratif ;
- des honoraires d'avocats et de conseils extérieurs ;
- des loyers des locaux de Romainville ;
- des frais de déplacements.

La légère baisse des frais généraux et administratifs de 23 K€ par rapport à 2013 s'explique essentiellement par des éléments non récurrents lors de l'exercice précédent :

- honoraires plus significatifs liés au recours à certains conseils ;
- compensés par une reprise de provision pour risques et charges devenue sans objet.

(V) Résultat financier

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Autres charges financières	(35 789)	(27 062)
Produits financiers	0	1 853
Total produits et charges financiers	(35 789)	(25 209)

Les autres charges financières sont constituées essentiellement de l'effet de la désactualisation des avances remboursables et des intérêts sur emprunts.

(VI) Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2014 de déficits fiscaux pour un montant de :

- 6 138 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%.

- 18 K€ pour la filiale brésilienne

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.

(VII) 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 et obligations) 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.

9.2.2. Analyse du bilan

(I) Actifs non courants

ACTIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Immobilisations incorporelles	0	0
Immobilisations corporelles	19 586	25 379
Autres actifs financiers non courants	339	313
Total actifs non courants	19 925	25 692

(II) Actifs courants

ACTIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Autres créances	357 570	559 070
Actifs financiers courants	0	0
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 362	43 003
Total actifs courants	366 931	602 073

Les autres créances incluent principalement :

- les crédits impôts recherche constatés au cours des exercices de référence (153 K€ en 2014 et 216 K€ en 2013) 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 160 K€ au 31 décembre 2014 contre 164 K€ au 31 décembre 2013 ;

- les subventions publiques à recevoir au titre de :
 - la subvention du Conseil Général de Seine-Saint-Denis et d'Oséo pour le projet « Sarcob » pour 25 K€ (contre 105 K€ en 2013) ;
 - la subvention Feder pour « Maculia » pour 58 K€ en 2013.

Voir section 10.1.3. pour plus d'informations sur le financement de la société.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent uniquement de comptes bancaires ;

(III) Capitaux propres

CAPITAUX PROPRES (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Capital	753 927	753 927
Primes d'émission et d'apport	4 531 610	4 531 610
Autres éléments du Résultat global	-3 639	4 541
Réserves - part de groupe	-5 664 148	-5 140 837
Résultat - part du groupe	-708 939	-521 549
Capitaux propres, part du Groupe	-1 098 852	(380 199)
Intérêts ne conférant pas le contrôle	-30 042	-29 126
Total des capitaux propres	-1 128 894	(409 325)

Le capital social au 31 décembre 2014 est fixé à 753 927 € divisé en 753 927 actions entièrement souscrites et libérées d'une valeur nominale de 1 €.

Les variations nettes des capitaux propres du Groupe par rapport à 2013 résultent principalement des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés aux efforts de recherche et développement.

(IV) Passifs non courants

PASSIFS NON COURANTS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Engagements envers le personnel	24 890	13 623
Dettes financières non courantes	536 808	330 395
Passifs non courants	561 697	344 018

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)	31/12/2014	31/12/2013
Avances remboursables	204 308	255 394
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	182 500	75 000
Emprunts et dettes financières diverses	150 000	0
Dettes financières non courantes	536 808	330 394

Voir section 10.1.3. pour plus d'informations sur le financement de la société.

(V) **Passifs courants**

PASSIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Dettes financières courantes	187 865	132 834
Provisions	3 700	0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	377 643	318 182
Dettes fiscales et sociales	384 845	242 055
Autres créiteurs et dettes diverses	0	0
Passifs courants	954 053	693 071

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

DETTES FINANCIERES COURANTES (montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Avances remboursables	67 264	7 248
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	0	30 000
Emprunts et dettes financières diverses	29 283	0
Intérêts courus à payer	2 475	495
Comptes courants d'associés	66 831	84 973
Concours bancaires courants	22 012	10 118
Dettes financières courantes	187 865	132 834

Voir section 10.1.3. 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 présent Document de base.

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

Au 31 décembre 2014, 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 - 13 K€ contre + 33 K€ au 31 décembre 2013.

10.1.1. Financement par le capital

La Société a reçu un total de 5 286 K€ au travers de l'apport des fondateurs et des augmentations de capital réalisées entre 2006 et 2012.

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

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2006 - 2008	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 €
Total	5 286	

10.1.2. Financement par le crédit d'impôt recherche

CREDITS D'IMPOTS RECHERCHE (Montants en euros)	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Crédits d'Impôts Recherche	153 104	215 822

Les frais de recherche et développement au titre des exercices 2013 et 2014 ont par ailleurs fait l'objet d'avances remboursables et de subventions décrites à la section 10.1.3 du présent document de base.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») de 2013 a été remboursé sur l'exercice suivant.

Le remboursement du CIR 2014 est attendu en 2015.

10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

(I) Avances remboursables

Au 31 décembre 2014, la Société bénéficie de trois programmes d'avances remboursables.

Au 31 décembre 2014	Montant accordé en K€	Montant reçu en K€	Montant remboursé en K€
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	18
COFACE - Assurance prospection	60	60	0
Total	318	318	18

Par ailleurs, le 4 février 2015, Biophytis a obtenu de BPI France 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 :

- 100 000 € à la date de signature du contrat,
- 108 000 € sur appel de fonds,
- 52 000 € à la fin du programme.

L'échéancier de remboursement prévu est le suivant :

- 6,5 K€ par trimestre du 30/06/2016 au 31/03/2017,
- 13 K€ par trimestre du 30/06/2017 au 31/03/2020,
- 19,5 K€ par trimestre du 30/06/2020 au 31/03/2021.

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (IFRS - Montants en euros)	Avances remboursables			Total
	OSEO - Quinolita	OSEO - Maculia	COFACE - Assurance prospection	
Au 1er janvier 2013	161 088	52 016	56 328	269 432
(+) Encaissement	48 783			48 783
(-) Remboursement		-35 461		-35 461
Subventions	-34 803	840		-33 963
Charges financières	11 719	318	1 815	13 852
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2013	186 787	17 713	58 143	262 642
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement		-7 400		-7 400
Subventions				0
Charges financières	13 949	506	1 873	16 329
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819	60 016	271 571

- **Avance remboursable OSEO QUINOLIA**

Le 7 août 2008, Biophytis a obtenu 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) en date du 30 avril 2015 (évènement post clôture), le remboursement de cette avance s'effectuera 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 MACULIA**

Le 30 août 2010, Biophytis a obtenu 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€. Le remboursement de l'aide a débuté en 2013 sur la base de l'échéancier suivant :

- 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.

- **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.

Pour plus de détails concernant les avances remboursables obtenues, voir note 11.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 figurant à la section 20.1 du présent Document de base.

(II) Subventions

EVOLUTION DES SUBVENTIONS (Montant en euros)	Subventions publiques			Total
	CG 93 & OSEO - Sarcob	FEDER - Maculia	Autres subventions	
Au 1er janvier 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	-114 287	0	0	-114 287
(-) Encaissement		45 000	5 679	50 679
(+) Remboursement				0
(+) Subventions	218 800	103 300	5 679	327 779
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	104 513	58 300	0	162 813
(-) Encaissement	266 858	121 372	15 000	403 230
(+) Remboursement				0
(+) Subventions	187 345	63 072	15 000	265 417
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2014 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	25 000	0	0	25 000

- **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 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, Biophytis a obtenu d'OSEO une subvention à hauteur de 300 K€ pour son projet « MACULIA ».

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

Pour plus de détails concernant les subventions obtenues, voir note 6 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 figurant à la section 20.1 du présent Document de base.

10.1.4. Financement par emprunts

(I) Emprunts auprès des établissements de crédit

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTES AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (Montants en euros)	Emprunts auprès des établissements de crédit		Total
	OSEO - Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	
Au 1er janvier 2013	135 000		135 000
(+) Encaissement			0
(-) Remboursement	-30 000		-30 000
Subventions			0
Charges financières			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2013	105 000	0	105 000
(+) Encaissement		100 000	100 000
(-) Remboursement	-22 500		-22 500
Subventions			0
Charges financières			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2014	82 500	100 000	182 500

- ***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.

Suite à un report des échéances de remboursement octroyé par BPI France (ex OSEO) en date du 30 avril 2015 (évènement post clôture), le capital sera 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.

Suite à un report des échéances de remboursement octroyé par BPI France en date du 30 avril 2015 (évènement post clôture), le capital sera 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 les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 figurant à la section 20.1.1 du présent Document de base.

(II) Emprunts et dettes financières diverses

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTE FINANCIERES DIVERSES (Montant en euros)	Emprunts et dettes financières diverses			Total
	Prêt SANOFI SOPRAN	Prêt SODISID	Prêt UPMC	
Au 1er janvier 2013	4 809	0	0	4 809
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement	-4 809			-4 809
Subventions				0
Charges financières				0
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2013	0	0	0	0
(+) Encaissement		150 000	30 000	180 000
(-) Remboursement				0
Subventions			-756	-756
Charges financières			39	39
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2014	0	150 000	29 283	179 283

- ***Prêt SANOFI SOPRAN***

Le 13 mars 2008, la Société a signé un contrat de prêt d'un montant de 72 K€ avec SANOFI SOPRAN dans le cadre d'un programme de création de 12 emplois sur 3 ans. Le remboursement en capital a été effectué entre 2010 et 2013.

- ***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 remboursement en capital sera effectué fin janvier 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. Ainsi, le remboursement en capital sera effectué en novembre 2015.

Pour plus de détails concernant les emprunts et dettes diverses, voir note 11.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 figurant à la section 20.1.1 du présent Document de base.

10.1.5. Engagements hors bilan

(I) Engagements au titre des dettes financières

• *Engagements reçus*

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2014
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 31/12/2014
Prêt Université Pierre et Marie Curie	Le défaut de remboursement de la dette sera interprété comme une renonciation par la Société à sa quote part sur le brevet et vaudra en conséquence cession gratuite de la quote part des brevets de la Société dans les pays concernés au profit de l'autre partie. Brevet concerné : brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire »	30 000 €	30 000 €

(II) Locations immobilières

Au 31 décembre 2014, le montant des loyers futurs, relatifs aux baux des bâtiments de Romainville et Sao Paulo, jusqu'à la prochaine période de résiliation se présente comme suit :

Au 31/12/2014				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 31/12/2014	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Romainville - Parc Biocitech - laboratoire et bureaux	01/07/2012	30/06/2021	65 496	65 436	32 718	0
Sao Paulo - Pépinière Université de Sao Paulo	01/10/2011	04/04/2017	6 287	2 620	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 2014 et 31 décembre 2013 s'est élevée respectivement à 659 K€ et 803 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 -3 K€ au 31 décembre 2014 contre - 4 K€ au 31 décembre 2013.

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 en 2011, 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)	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants	-	300 493
Encaissement d'avances remboursables	-	48 783
Encaissement de subventions	403 230	50 679
Emission d'emprunts	280 000	-
Intérêts financiers bruts versés	(19 421)	(18 192)
Remboursement d'avances remboursables	(7 400)	(35 461)
Remboursements d'emprunts	(22 500)	(34 809)
Remboursement d'obligations convertibles en actions, prime de non conversion incluse	-	(55 440)
Variation des comptes courants	(18 142)	(23 586)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	615 767	232 467

En 2013, la trésorerie générée provient essentiellement de la démobilisation d'un dépôt à terme pour 300 K€.

En 2014, la trésorerie est liée à l'encaissement de subventions (cf. section 10.1.3.2) et à l'émission d'emprunts (cf. section 10.1.4).

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 base.

10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

La Société a émis les emprunts obligataires suivants :

- Un emprunt obligataire en faveur des managers :

L'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 a émis 125.000 obligations (Obligations Biophytis_{2015C}), pour un montant total de 250.000 euros, souscrites par le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, à hauteur de 65.000 obligations et deux salariés de la Société, Monsieur René LAFONT (Directeur Scientifique) à hauteur de 25.000 obligations et Monsieur Jean-Christophe MONTIGNY (Directeur Administratif et Financier) à hauteur de 35.000 obligations.

Valeur Nominale : 2 euros

Intérêts : 10% par an, payables à la date anniversaire et jusqu'à la date d'échéance

Date d'échéance : 15 juin 2017

Exigibilité anticipée : en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, les obligations seront par anticipation, à la demande de la Société, exigibles en principal et en intérêt, le jour de l'avis d'admission et seront 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.

Le prix de souscription de l'intégralité des Obligations Biophytis_{2015C} ainsi souscrites a été versé, soit la somme de 250.000 euros.

- Un emprunt obligataire souscrit par des investisseurs financiers :

L'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 a donné tous pouvoirs au Conseil d'administration aux fins (i) d'émettre des obligations (Obligations Biophytis_{2015D}), sous condition de la signature, par les souscripteurs d'Obligations Biophytis_{2015D}, d'un engagement de souscrire aux actions émises dans le cadre de l'admission à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext, par compensation avec la créance obligataire que représentent les Obligations Biophytis_{2015D} et (ii) d'en fixer les modalités d'émission.

Faisant usage de cette délégation, le Conseil d'administration réuni le 5 juin 2015, a :

- (i) fixé les modalités d'émission des Obligations Biophytis_{2015D} suivantes :

Valeur nominale : 2 euros

Intérêts : (10 %) par an, payables à la date d'échéance

Date d'échéance : date du premier anniversaire de l'émission des Obligations Biophytis_{2015D}

Exigibilité anticipée : en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, les obligations seront par anticipation automatiquement exigibles en principal et en intérêt, le jour de l'avis d'admission délivré par l'autorité de marché compétente et seront 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 et à la date du règlement-livraison de l'introduction en bourse

Fin de la période de souscription : 17 juin 2015.

- (ii) décidé l'émission de 350.000 Obligations Biophytis_{2015D}. 37.500 d'entre elles ont été souscrites par 2 souscripteurs, pour un montant total de 75.000 euros. La période de souscription est close et les souscriptions ont été reçues par la Société.

Faisant une seconde fois usage de cette délégation, le Conseil d'administration réuni le 17 juin 2015 a décidé l'émission de 3.275.000 Obligations Biophytis_{2015D}. 700.000 d'entre elles ont été souscrites par 4 souscripteurs, pour un montant total de 1.400.000 euros, le prix de souscription devant être versé dans un délai maximal de 15 jours à compter de la souscription. La période de souscription est close.

Au total, 737.500 Obligations Biophytis_{2015D} ont donc été souscrites par 6 souscripteurs, pour un montant total de 1.475.000 euros, dont 75.000 euros ont été effectivement versés à la Société à la date du présent document de base.

L'augmentation du capital concomitante à l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext à Paris devrait permettre à la Société de financer ses besoins futurs.

Au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée, la Société poursuivra sa recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé. Aucune décision n'est toutefois formalisée à ce jour.

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 ie dégénérescence musculaire liée à l'âge (programme SARCOB) et DLMA ie 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, BIO 101 pour traiter la sarcopénie et BIO 201 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 6.4). 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 31.12.2013 et 31.12.2014 s'établit respectivement à 689 519 €, 725 635 €, 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 BIO 101 et BIO 103) et le traitement de la DLMA (produits BIO 201 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 33% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public (33%) et par un partenaire privé (33%). La Société a conclu un accord pour l'acquisition des 33% détenus par le partenaire privé sous la double condition suspensive, de la réalisation de l'admission des actions à la cotation, et la purge du droit de préemption du partenaire public, celle-ci ayant été obtenue préalablement à

l'enregistrement du présent document de base, 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 5 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 est 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 base.
- 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	BIO 101	✓	✓	✓	
	BIO 103			✓	✓

Famille de brevets		5	6	7	8
N° demande		FR 0954354	FR 1154172	FR 1553957	FR 1554761
MACULIA	BIO 201	✓	✓	✓	✓
	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	Délivré (27/05/2010)

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
IN	19/11/2008	3976/DELN P/2010			Examen en cours
RU	19/11/2008	RU2010012 6625	10/01/20 12	RU201012 6625	Délivré (27/08/2013)
US	19/11/2008	US2008074 5315	10/02/20 11	US201103 3561	Délivré (07/08/2012)

Les brevets ont été délivrés en Australie, en Chine, en Russie et aux Etats-Unis. Il a été publié au Canada mais pas encore au Brésil et en Inde. Les demandes sont donc en cours d'examen par les offices nationaux pour ces trois derniers pays.

- **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	17/05/20 13	FR298248 9	Délivré (27/12/2013)
WO	12/11/2012	WO2012FR 52600	16/05/20 13	WO201306 8704	
CN	12/11/2012	CN2012008 55214.8	30/07/20 14	CN103957 727	Demande d'examen (20/12/2014)
EP	12/11/2012	12795522.7	17/09/20 14	EP277585 9	Demande d'examen (30/04/2014)
JP	12/11/2012	JP2014054 0542	11/12/20 14	JP2014533 256	
US	12/11/2012	US2012143 56646	16/10/20 14	US201403 09203	Demande d'examen (13/08/2014)

Les brevets n'ont pas encore été délivrés à l'étranger. Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux.

- **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	WO2012FR52931	20/06/2013	WO2013088084	
CN	13/12/2012	CN2012866803	08/10/2014	CN104093409	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	US201214364249	09/04/2015	US2015099022	

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 33% de la copropriété de ces brevets, les 66% restants étant détenus par l'UPMC (33%) et Metabrain Research (33%). La Société a conclu un accord pour l'acquisition des 33% détenus par Metabrain Research sous la double condition suspensive, de la réalisation de

l'admission des actions à la cotation, et la purge du droit de préemption du partenaire public, celle-ci ayant été obtenue préalablement à l'enregistrement du présent document de base.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	20/05/2014	FR1454538			Rapport de recherche reçu

(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. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, 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	WO2010FR51323	29/12/2010	WO2010149942	
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)
US	25/06/2010	US201013380768	14/06/2012	US2012149776	Demande d'examen (29/09/2014)

Les brevets n'ont pas été délivrés à l'étranger et les demandes ont toutes été publiées et elles sont donc en cours d'examen par les offices nationaux.

- **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	Demande d'examen (06/12/2013)
JP	14/05/2012	JP20140510851	19/06/2014	JP2014514366	Modification (11/03/2014)
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.

- **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 est 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 base.

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 2015

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 Bio101 et Bio103 dans des modèles de dégénérescence musculaire. Cet accord prévoit la réalisation d'une étude par AIM pour le compte de la Société. Il entrera en vigueur le 29 juin 2015 et expirera le 30 novembre 2015, sous réserve d'un renouvellement par voie d'avenant signé des deux parties. Au titre de cet accord, l'ensemble des résultats de l'étude reste la propriété exclusive de la Société.

(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 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. 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 base.

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 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 SATT Lutech du 27 mai 2015

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 généré. 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 dont la Société est copropriétaire dans le domaine de l'obésité, de la sarcopénie, du diabète et de l'obésité sarcopénique, exerçable pendant la durée de l'accord de consortium et pendant les 12 mois suivants son terme ou sa résiliation. Elle a exercé cette option le 13 avril 2015 pour les brevets de la famille 4. Cet exercice a 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 bénéficiera 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 qui couvre non seulement les brevets de la famille 4 couverts par l'accord de consortium, mais couvrent 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. L'accord conclu avec SATT Lutech prévoit la conclusion d'accords d'exploitation définitifs avant le 31 décembre 2015, mais fixe d'ores et déjà les éléments principaux des redevances à verser par la Société : s'agissant d'exploitation directe, 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, 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 SATT Lutech du 28 mai 2015

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, qui prévoit la conclusion d'accords d'exploitation définitifs avant le 31 décembre 2015, mais fixe d'ores et déjà les éléments principaux des redevances à verser par la Société : s'agissant d'exploitation directe, 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, 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 rétinienne 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. La levée de l'option devra se faire au plus tard le 30 mars 2016 pour une signature d'un accord de licence au plus tard le 30 septembre 2016.

(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 formalisé dans le cadre d'un contrat d'exploitation à conclure. Le contrat entre la Société et SATT Lutech 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 base.

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.

La marque « Biophyta » a été rachetée à titre préventif suite à une procédure d'opposition émanant d'une société tiers.

A ce jour, la Société n'a pas connaissance d'un litige relatif aux marques ou d'une 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 38 marques 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

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
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

- Marques communautaires⁷⁰:

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					

⁷⁰ 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/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		
	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
	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135022		29
	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135120		30
	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135138		32
AROLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254064		5
AROLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254072		29
AROLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254080		30
AROLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254099		32

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135103		5
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	22/04/2009	830135090	22/11/2021	29
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135081		30
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135073		32
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135065		42
BIXILIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254110		5
BIXILIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254129		29
BIXILIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254137		30
BIXILIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254145		32
MONOLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254153		3
MONOLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254161		5
MONOLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254170		29
MONOLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254188		30
MONOLIA	Institut Biophytis	En cours	29/05/2009	830254048		32
QUINOLIA	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135057		29
QUINOLIA	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135049		30
QUINOLIA	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135030		32

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

Néant.

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

Jusqu'au 22 mai 2015, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'Assemblée Générale du 22 mai 2015a transformé, avec effet immédiat, la Société en société anonyme à Conseil d'administration et a mis en place des nouvelles règles de gouvernance applicables à une société anonyme.

Un résumé des principales dispositions des statuts de la Société qui entreront en vigueur au jour de la première cotation des actions sur le marché Alternext Paris 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 base.

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de base, 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

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
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
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	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

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	Néant	Néant
Jean-Gérard GALVEZ	Président Directeur Général Président du Conseil d'Administration Président du Conseil d'Administration Administrateur Administrateur	Fastbooking Sas Implanet SA Polaris SA Echosens SA Personal MedSystem GmbH
Micheline KERGOAT	Néant	Néant
Nadine COULM	Administratrice	Femmes Business Angels
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Président du Conseil d'Administration Président Directeur Général FJ Immo	Guerbet SA Hellebore SAS Gérant

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	Ceprodi SA Columbus Café SA
Micheline KERGOAT	NA	NA

Nom	Nature du mandat	Société
Nadine COULM	Néant	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Néant	Néant

14.1.3. Biographies des administrateurs



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 Brésil

La direction de Biophytis Brésil est exclusivement exercée par M. Wagner Clayton CORREA (gérant) dont le mandat est à durée indéterminée. Le gérant a tous pouvoirs de représenter Biophytis Brésil 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 Brésil n'a pas d'autres organes de gestion, administration ou surveillance.

14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET et l'administrateur Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, également associé de la société H.M Conseils, 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 :

- une convention de mise à disposition d'une plateforme technique et services avec la Société, le 30 octobre 2012 puis renouvelée (se référer au paragraphe 22.1.1 du présent document de base) ;
- un contrat de prestations de recherches (prenant effet le 1er août 2015 pour une durée de douze mois) et faisant suite à son expiration au contrat ci-dessus de mise à disposition d'une plateforme technique et de services, et 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 base) ;
- un contrat de cession, au profit de la société BIOPHYTIS, de 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 base.

Il est précisé que lors des conseils d'administration ayant autorisé la conclusion de ces contrats entre la société Metabrain Research et la Société, l'administrateur Madame Micheline KERGOAT s'est abstenue.

-

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, est titulaire d'un compte courant sur la Société dont le solde à la date du présent document de base est de 63.570 euros en principal, remboursable jusqu'en juillet 2017, et portant intérêt au taux de 5% par an.

Dans le cadre de l'emprunt obligataire émis par l'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 (tel que décrit au paragraphe 10.5 du présent document de base), le Président-Directeur Général Monsieur Stanislas VEILLET a souscrit à 65.000 Obligations Biophytis_{2015C} pour un montant de 125.000 euros, et portant intérêt au taux de 10% par an.

En dehors de ces éléments, à la date du présent document de base 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.

Le pacte signé entre les actionnaires de la Société le 18 juillet 2012 sera automatiquement caduc à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

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 base concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société, autre que le pacte d'actionnaires conclu le 18 juillet 2012, lequel deviendra automatiquement caduc à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

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 2014	Exercice 2013
Monsieur Stanislas VEILLET -Président – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	93 223 €	93 213 €
Valorisation des rémunérations pluri-annuelles	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant
Total	93 223 €	93 213 €

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.

Il pourra prétendre au remboursement des frais exposés dans le cadre de l'accomplissement de son mandat de Président – Directeur Général.

Lors de sa réunion en date du 5 juin 2015, 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, il conviendrait de revoir la rémunération de Monsieur Stanislas VEILLET au titre de ses fonctions de Directeur Général. Ainsi, en cas de succès d'une telle introduction, Monsieur Stanislas VEILLET percevra, à compter de ladite introduction :

- (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 d'une part sur l'avancement opérationnel des projets de la Société, en particulier l'avancement des études cliniques, et d'autre part sur le respect du budget annuel ;
- (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 est rappelé que Monsieur Stanislas VEILLET s'est vu attribuer, par l'Assemblée Générale du 22 mai 2015, 58.500 BSPCE₂₀₁₅ dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de base. Chacun des 58.500 BSPCE₂₀₁₅ donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire de valeur nominale de 0,2 euro à un prix de souscription égal à 2,06 euro (soit avec une prime de 1,86 euro par action ordinaire).

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 2014 et 2013 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2014		Exercice 2013	
	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	85 281 €	85 281 €	85 281 €	85 281 €
Rémunération variable annuelle	NA	NA	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 ⁽³⁾	7 942 €	7 942 €	7 932 €	7 932 €
Total	93 223 €	93 223 €	93 213 €	93 213 €

(1) au titre de l'exercice

(2) au cours de l'exercice

(3) 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

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 2014	Montants versés au cours de l'exercice 2013
Jean-Gérard GALVEZ		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Micheline KERGOAT		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Nadine COULM		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH		
Jetons de présence	Néant	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 base, n'ont pas perçu de jetons de présence ni d'autres rémunérations au cours des exercices 2013 et 2014.

Tableau N°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA attribués durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2013 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toutes les sociétés du groupe

Néant

Il est précisé toutefois que l'Assemblée Générale du 22 mai 2015 a émis 58.500 BSPCE ²⁰¹⁵ au profit de M. Stanislas Veillet Président-Directeur Général dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de base.

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 2014 et 2013 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

Information sur les BSPCE en cours de validité émis en faveur des mandataires sociaux	
Assemblée Générale 22 mai 2015	BSPCE 2015
Conseil d'administration	NA
Nombre total d'actions pouvant être souscrites, dont le nombre pouvant être souscrit par :	195.000 (1 BSPCE 2015 donne droit à 1 action)
le Président-Directeur Général M. Stanislas VEILLET	58 500
Point de départ d'exercice des BSPCE 2015	22 mai 2015
Date d'expiration	22 mai 2019
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 euros
Modalités d'exercice	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE 2015 que si, (i) une Introduction en Bourse a eu lieu avant le 22 mai 2016, (ii) à la Date d'Exercice, est salarié de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés
Nombre d'actions souscrites à ce jour	0
Nombre cumulé de BSPCE 2015 annulés ou caducs	0
BSPCE 2015 restant en fin d'exercice	195.000

Les attributions de BSPCE aux dirigeants mandataires sociaux sont détaillées également au paragraphe 21.1.5 du présent document de base.

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 2013 et 2014

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	2013	2014
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)	Néant	NA	Néant	Néant
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

Il est précisé que l'Assemblée Générale du 22 mai 2015 a émis 136 .500 BSPCE ₂₀₁₅ au profit de deux salariés non mandataires sociaux (MM. LAFONT et MONTIGNY).

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, sous condition et à compter de l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext uniquement, 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 Brésil

La rémunération mensuelle de M. Wagner Clayton CORREA, gérant de Biophytis Brésil, est de 5.000 Reais (environ 1,460 euros).

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.

En plus de sa rémunération, M. Wagner Clayton CORREA reçoit de Biophytis Brésil le paiement d'une partie de ses frais de résidence, pour un montant total de 1.200 Reais (environ. 350 euros).

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 base, 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)	BSPCE ²⁰¹⁵ attribués lors de l'Assemblée Générale en date du 22 mai 2015
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	58.500
TOTAL	58.500

Une description détaillée des caractéristiques des BSPCE ²⁰¹⁵ mentionnés ci-dessus figure au paragraphe 21.1.5 du présent document de base.

A la date du présent document de base, l'exercice de chaque BSPCE ²⁰¹⁵ donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 2,06 €.

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 rémunération au titre de son mandat de Président – Directeur Général fixée par le Conseil d'administration réuni le 22 mai 2015 à l'occasion de sa nomination à cette fonction, d'un montant brut mensuel de 7 106,74 euros (soit 85 281 euros annuels).

En cas de succès de l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext, à compter de l'introduction, Monsieur Stanislas VEILLET percevra la rémunération suivante au titre de son mandat de Président-Directeur Général fixée par le Conseil d'administration réuni le 5 juin 2015 :

- *une rémunération brute annuelle fixe de 150.000 euros ;*

- *une rémunération annuelle variable pouvant aller jusqu'à 50.000 euros en fonction de l'atteinte d'objectifs annuels ;*
- *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 est 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

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, est titulaire d'un compte courant sur la Société dont le solde à la date du présent document de base est de 63.570 euros en principal, remboursable par échéance mensuelle (principal et intérêts) de 2.163 euros, jusqu'au 31 juillet 2017, et portant intérêt de 5% par an.

Se référer au paragraphe 19.2 du présent document de base.

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 base.

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 Middlnext, 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 base.

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 scientifique et a pour objectif de mettre en place un comité d'audit en vue de la clôture des comptes 2015.

16.3.3. Comité d'Audit

La Société n'a pas encore décidé la mise en place d'un comité d'audit. Il est toutefois prévu d'en mettre en place un dans l'année qui suit l'introduction en bourse, selon les règles décrites ci-après.

Une fois mis en place, le comité d'audit se réunira 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 sera composé de 2 membres au moins désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité d'audit pourront être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société, étant toutefois précisé que le Comité d'audit sera composé, dans la mesure du possible, de deux tiers de membres indépendants et devra, en tout état de cause, comprendre au moins un administrateur indépendant.

Le Président du Comité d'audit sera 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 sera 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 sera renouvelable.

- **Attributions**

Le Comité d'audit sera 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 émettra des avis, propositions et recommandations au Conseil d’administration et lui rendra régulièrement compte de ses travaux.

• **Fonctionnement**

Le Comité d’audit se réunira aussi souvent qu’il l’estimera 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 seront adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de 5 jours sauf urgence. Le Comité d’audit pourra être également 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 délibèrera 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 seront prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président sera prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres pourront 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 rendra compte de sa mission au Conseil d’administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communiquera également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion sera 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 5 membres à la date du présent document de base, 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 Thomas VOIT, Professeur de pédiatrie à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Directeur de l'Institut de Myologie ;
- Professeur René LAFONT, Professeur émérite à l'UPMC, Directeur scientifique de Biophytis ;
- Professeur Karine CLEMENT, Praticien Hospitalier (PU-PH), Directrice de l'Institut hospitalo-universitaire de cardiologie, métabolisme, nutrition (ICAN).

16.3.5. Censeurs

L'article 17.VI des statuts (tels qu'en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société sur Alternext Paris) 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 base, aucun censeur n'a été nommé.

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché d'Alternext Paris, la Société entend améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés

cotées MiddleNext⁷¹, 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 MiddleNext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code MiddleNext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « Sera Adoptée ».

A cet égard, la Société estime qu'à la date du présent document de base, elle n'est pas encore en conformité avec les recommandations ci-après du code MiddleNext 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 de comités (R 12) : la Société n'a pas mis en place à ce jour de Comité d'audit mais elle entend se conformer à la recommandation du Code MiddleNext en la matière dans l'année de son introduction en bourse.
- Réunions du Conseil et des comités (R13) : la Société n'a pas réuni 4 conseils d'administration au cours de l'année 2014. Dès l'année de son introduction en bourse, la Société entend se conformer à la recommandation du Code MiddleNext en la matière et tenir au moins 4 réunions de conseil d'administration.
- 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.

⁷¹ http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf

Recommandations du Code Middlenext	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 applicable à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché d'Alternext Paris, contenant les rubriques recommandées par le Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext⁷², 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.

(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 ;

⁷² http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf

- 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 2013 et au cours de l'année 2014 au titre de son mandat d'administrateur.

Nadine COULM et Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH ont été nommées administrateurs le 22 mai 2015.

Les administrateurs indépendants percevront des jetons de présence, à hauteur de 3.000 euros par Conseil d'Administration auquel ils assistent.

La Société n'a pas d'administrateur représentant les salariés.

16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

La Société n'a pas (et n'aura pas à compter de la première cotation des actions de la Société sur Alternext Paris) l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

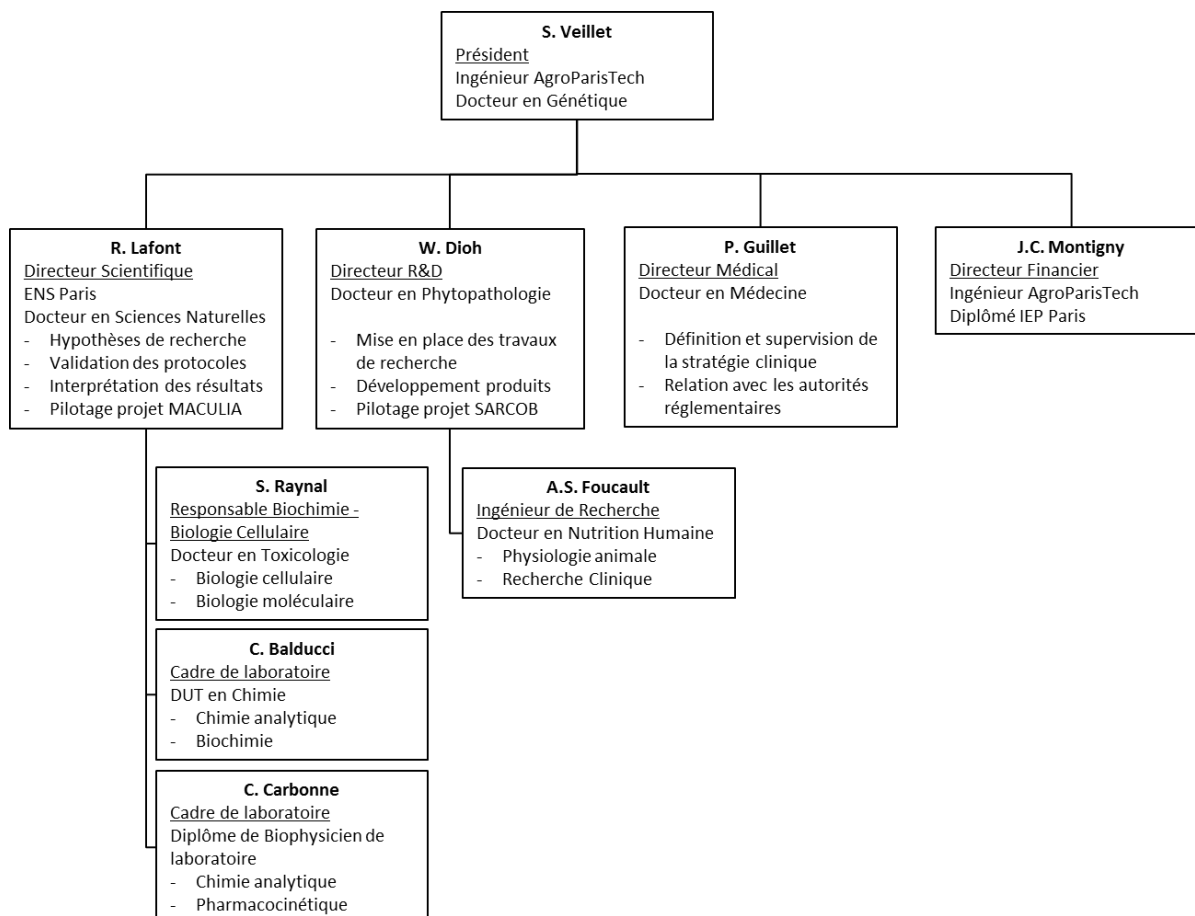
« A la date du présent document de base, la Société dispose néanmoins de procédure de contrôle interne relative à l'information comptable et financière :

- 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 Base



17.1.2. Nombre et répartition des effectifs

A la date de présentation du présent Document de Base, la Société emploie 8 salariés dans le cadre d'un 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 :

- 347.088 euros en 2012 ;
- 424.262 euros en 2013 ;
- 452.458 euros en 2014.

17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION

A la date du présent document de base, 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			BSPCE 2015 (donnant droit à 1 action)
Membre Conseil d'administration	Actions	Pourcentage		Actions	Pourcentage		
		Capital	Droits de vote		Capital	Droits de vote	
Jean-Gérard GALVEZ ⁽¹⁾	0	0,00 %	0,00 %	11 365	0,30 %	0,30 %	
Micheline KERGOAT ⁽²⁾	0	0,00 %	0,00 %	486 385	12,90 %	12,90%	0
Stanislas VEILLET (PDG)	1 260 000	33,42 %	33,42 %	0	0,00 %	0,00 %	58 500
TOTAL	1 260 000	33,42 %	33,42 %	497 750	13,20 %	13,20 %	58 500 (soit 58 500 actions)

- (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 SALAIRES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date du présent document de base deux salariés détiennent au total 82 500 actions représentant 1,85 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ et les BSA_{2015D}) et 136 500 BSPCE₂₀₁₅ (donnant droit à 136 500 actions), soit au total 3,06 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ et les BSA_{2015D}).

Il est précisé que le Président-Directeur Général (non salarié) détient 1 260 000 actions de la Société représentant 28,22 % du capital et des droits de la Société (sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ et les BSA_{2015D}), et 58 500 BSPCE₂₀₁₅ (donnant droit à 58 500 actions), soit au total 29,53% du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅ 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 à la date du présent document de base, en tenant compte de la conversion automatique en actions ordinaires des Actions de Préférence A, des Actions de Préférence Pbis et des Actions de Préférence P2, qui s'opèrera automatiquement et de plein droit à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

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 base sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base pleinement diluée ⁽²⁾	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions et BCE ₂₀₁₅ /BSA _{2015D}	% du capital et des droits de vote
Fondateurs⁽¹⁾	142 500	3,78%	201 000	4,5%
Fonds Seventure Partners	933 875	24,77%	933 875	20,92%
Fonds CM-CIC	924 145	24,52%	924 145	20,70%
Sous Investisseurs Institutionnels total	1 858 020	49,29%	1 858 020	41,62%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 260 000	33,42%	1 318 500	29,53%
H.M Conseils ⁽³⁾	11 365	0,30%	11 365	0,25%
Autre actionnaire individuel	11 365	0,30%	11 365	0,25%
Metabrain Research	486 385	12,90%	486 385	10,89%
Autres titulaires de BSPCE 2015	0	0,00%	78 000	1,75%
Titulaires potentiels de BSA _{2015D}	0	0,00%	500 000	11,20%
TOTAL	3 769 635	100%	4 464 635	100%

(1) Personnes physiques fondatrices qui ne sont pas mandataires sociaux

(2) Le présent tableau prend en compte les 195.000 BCE₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 et les 500.000 BSA_{2015D} pouvant être émis au profit des titulaires d'Obligations Biotphytis_{2015D}, mais dont l'émission n'a pas encore été décidée, étant précisé que leur émission et exercice est toutefois conditionné par l'admission des titres sur le marché Alternext Paris. En revanche, il ne prend pas en compte les actions issues de la souscription par compensation avec l'emprunt obligataire que représentent les Obligations Biophytis_{2015D}

et éventuellement les Obligations Biophytis_{2015C}, dans le cadre de l'Offre, ces actions n'étant émises qu'au jour du Règlement-Livraison.

(3) H.M Conseils est détenue à concurrence de 100% par Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, administrateur.

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.cmciccapitalprive.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 suivants ne sont pas représentés au Conseil d'administration :

- les fonds Seventure Partners actionnaires à hauteur de 933.875 actions, représentant 24,77% du capital de la Société (sur une base non-diluée) ;
- les fonds CM-CIC actionnaires à hauteur de 924.145 actions, représentant 24,52% 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 Brésil

En raison de son pourcentage de détention de Biophytis Brésil, 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.

18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date du présent document de base, 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.

Le pacte d'actionnaires en date du 18 juillet 2012, signé entre tous les actionnaires, sera de plein droit caduc à la date d'admission des actions de la Société sur le marché Alternext Paris, conformément aux stipulations dudit pacte.

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, à l'exception de ce qui figure dans le pacte d'actionnaires en date du 18 juillet 2012,

signé entre tous les actionnaires, qui sera de plein droit caduc à la date d'admission des actions de la Société sur le marché Alternext Paris, conformément aux stipulations dudit pacte.

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 base, il existe un nantissement sur les titres de la Société qui sera levé au plus tard à la date d'admission des actions de la Société sur le marché Alternext, 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 des exercices 2014 et 2013, aucune convention réglementée n'a été mentionnée dans les rapports spéciaux du commissaire aux comptes présentés ci-dessous.

19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE

La Société a une filiale au Brésil, la société Instituto Biophytis do brasil Serviços, Comércio, Importação e Exportação de Alimentos Ltda, à la date du présent document de base.

La Société a conclu plusieurs conventions d'avances en compte courant avec Biophytis Brésil au cours de ces dernières années. Le montant dû par Biophytis Brésil à la Société à ce titre est de 187.224,64 Reais (environ 54.700 euros) au 31 décembre 2014. 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 Brésil en 2010. Selon l'accord signée par les sociétés, la Société a (i) déléguée à Biophytis Brésil la conduite d'une partie du programme de recherche et développement de BIXILIA®, (ii) sous-traitée à Biophytis Brésil la production de BIXILIA® et (iii) concédée à Biophytis Brésil l'autorisation de commercialiser, de façon exclusive, au Brésil des compléments alimentaires contenant l'extrait BIXILIA®, sous la marque BIOPHYTIS®.

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, tel que décrite au paragraphe 22.1.1 du présent document de base.

Ce contrat n'étant pas renouvelé à son terme, 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 base.

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 base. Cette acquisition (dont les termes sont plus amplement décrits au paragraphe 5.2.2 du présent document de base) est prévue sous la double condition suspensive, de la réalisation de l'admission des actions à la cotation, et de la purge du droit de préemption du partenaire public, celle-ci devant être obtenue préalablement à l'admission à la cotation.

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, est titulaire d'un compte courant sur la Société dont le solde à la date du présent document de base est de 63.570 euros en principal, remboursable par échéance mensuelle (principal et intérêts) de 2.163 euros, jusqu'au 31 juillet 2017, et portant intérêt de 5% par an. Le montant des intérêts s'est

élevé en 2013 à 4826,63 euros (versés en 2013) et en 2014 à 3 745,48 euros (reportés dans le solde du compte courant).

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 base), le Président-Directeur Général Monsieur Stanislas VEILLET a souscrit à 65.000 Obligations Biophytis^{2015C} pour un montant de 125.000 euros. Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- Valeur Nominale : 2 euros
- Intérêts : 10% par an, payables à la date anniversaire et jusqu'à la date d'échéance. En cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, l'intégralité des intérêts sera exigible
- Date d'échéance : 15 juin 2017
- Exigibilité anticipée : en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, les obligations seront par anticipation, à la demande de la Société, exigibles en principal et en intérêt, le jour de l'avis d'admission et seront 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.

19.3. RAPPORTS DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2014 ET 2013

JEAN PIERRE RODET

expert comptable

inscrit à l'ordre de la région Paris Ile de France

commissaire aux comptes

inscrit près de la cour d'appel de Versailles

SAS INSTITUT BIOPHYTIS
14 AV DE L'OPERA
75001 PARIS

**Rapport spécial du commissaire aux
comptes sur les conventions réglementées
EXERCICE clos le 31/12/2014**

Mesdames et Messieurs,

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 et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisé 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 d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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.

16 place Saint LOUIS 92380 GARCHES
SIRET 35388762300026 APE 741C

tel 0147 01 05 32- fax 0147 01 12 50
jean.pierre.rodet@libertysurf.fr

Nous vous informons qu'il ne nous été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du code de commerce.

Fait à GARCHES

JEAN PIERRE RODET

Le 22 FEVRIER 2015


Expert comptable
Commissaire aux comptes

JEAN PIERRE RODET

expert comptable

inscrit à l'ordre de la région Paris Ile de France

commissaire aux comptes

inscrit près de la cour d'appel de Versailles

SAS INSTITUT BIOPHYTIS
14 AV DE L'OPERA
75001 PARIS

**Rapport spécial du commissaire aux
comptes sur les conventions réglementées**
EXERCICE clos le 31/12/2013

Mesdames et Messieurs,

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 et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisé 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 d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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.

59 rue du DOCTEUR DEBAT 92380 GARCHES
SIRET 35388762300026 APE 741C

tel 0147 01 05 32- fax 0147 01 12 50
jean.pierre.rodet@libertysurf.fr

Nous vous informons qu'il ne nous été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du code de commerce.

Fait à GARCHES

Le 22 mars 2014

JEAN PIERRE RODET

**Expert comptable
Commissaire aux comptes**

20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1.1. Informations financières historiques : comptes consolidés établis en normes IFRS Etat de situation financière

BIOPHYTIS Etat de situation financière		31/12/2014 €	31/12/2013 €	01/01/2013 €
Notes				
ACTIF				
Immobilisations incorporelles	3	-	-	-
Immobilisations corporelles	4	19 586	25 379	55 298
Actifs financiers non courants	5	339	313	290
Total actifs non courants		19 925	25 692	55 588
Autres créances	6	357 570	559 070	230 455
Actifs financiers courants	5	-	-	300 493
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7	9 362	43 003	623 379
Total actifs courants		366 931	602 073	1 154 327
Total Actif		386 856	627 765	1 209 915
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	9	753 927	753 927	753 927
Primes d'émission et d'apport		4 531 610	4 531 610	4 531 610
Réserve de conversion		(7 663)	(7 892)	-
Autres éléments du Résultat global		(3 639)	4 541	-
Réserves - part du groupe		(5 664 148)	(5 140 837)	(5 133 661)
Résultat - part du groupe		(708 939)	(521 549)	-
Capitaux propres, part du Groupe		(1 098 852)	(380 199)	151 876
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(30 042)	(29 126)	(26 280)
Total des capitaux propres		(1 128 894)	(409 325)	125 596
Passifs non courants				
Engagements envers le personnel	12	24 890	13 623	14 421
Dettes financières non courantes	11	536 808	330 395	304 932
Passifs non courants		561 697	344 018	319 353
Passifs courants				
Dettes financières courantes	11	187 865	132 834	275 537
Provisions	13	3 700	-	50 000
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14.1	377 643	318 182	192 715
Dettes fiscales et sociales	14.2	384 845	242 055	132 427
Autres créiteurs et dettes diverses	6	-	-	114 287
Passifs courants		954 053	693 071	764 966
Total Passif		386 856	627 765	1 209 915

20.1.2. Compte de résultat

BIOPHYTIS Compte de résultat		Notes	31/12/2014 12 mois €	31/12/2013 12 mois €
Chiffre d'affaires		15	-	-
Coûts des ventes			-	-
Marge brute			-	-
Frais de recherche et développement net				
Frais de recherche et développement		16.1	(725 635)	(689 519)
Subvention		16.1	419 277	580 899
Frais généraux et administratifs		16.2	(373 468)	(395 784)
Autres produits			5 847	6 077
Résultat opérationnel			(673 978)	(498 326)
Charges financières				
		18	(35 789)	(27 062)
Produits financiers				
		18	-	1 853
Résultat avant impôts			(709 768)	(523 535)
Résultat net (perte)			(709 768)	(523 535)
<i>Part du Groupe</i>			(708 939)	(521 548)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>			(828)	(1 987)
Résultat par action		Notes	31/12/2014	31/12/2013
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation			753 927	753 927
Résultat de base par action (€/action)		20	(0,94)	(0,69)
Résultat dilué par action (€/action)		20	(0,94)	(0,69)

20.1.3. Etat du Résultat Global

BIOPHYTIS - IFRS Etat du Résultat Global	Notes	31/12/2014	31/12/2013
		€	€
Résultat de l'exercice (perte)		(709 768)	(523 535)
Ecarts actuariels		(8 180)	4 541
Eléments non recyclables en résultat		(8 180)	4 541
Ecarts de conversion		243	(8 340)
Eléments recyclables en résultat		243	(8 340)
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)		(7 937)	(3 799)
Résultat Global (perte)		(717 704)	(527 334)
<i>Part du Groupe</i>		(716 891)	(524 899)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		(813)	(2 435)

20.1.4. Variation des capitaux propres

BIOPHYTIS Variation des capitaux propres	Notes	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Ecarts de conversion	Ecarts actuariels	Capitaux propres part du Groupe	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
			€	€	€	€	€	€	€	€
Au 1er janvier 2013	9	753 927	753 927	4 531 610	(5 133 661)	-		151 876	(26 280)	125 596
Résultat 2013 (perte)					(521 548)			(521 548)	(1 987)	(523 535)
Autres éléments du résultat global						(7 892)	4 541	(3 351)	(448)	(3 799)
Résultat global			-	-	(521 548)	(7 892)	4 541	(524 899)	(2 435)	(527 334)
Autres					(7 176)			(7 176)	(412)	(7 588)
Au 31 décembre 2013	9	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	9	753 927	753 927	4 531 610	(6 373 087)	(7 663)	(3 639)	(1 098 852)	(30 042)	(1 128 894)

20.1.5. Tableau des flux de trésorerie

BIOPHYTIS - IFRS		31/12/2014	31/12/2013
Tableau des flux de trésorerie		€	€
Notes			
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		(709 768)	(523 535)
(-) Elimination des amortissement des immobilisation corporelles	4	(8 641)	(26 593)
(-) Dotations provisions	12 et 13	(6 786)	(3 744)
(-) Reprises provisions	13		50 000
(-) Intérêts financiers bruts versés		(19 421)	(18 192)
(-) Subvention virée au résultat	6	265 417	327 779
(-) variation de la prime de non conversion	11.4		(346)
(+/-) Actualisation / désactualisation des avances	11.1	(15 612)	20 111
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts		(924 725)	(872 550)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	24	(265 839)	(69 256)
Flux de trésorerie générés par l'exploitation		(658 886)	(803 294)
Flux de trésorerie générés par l'investissement			
Acquisition d'immobilisations corporelles	4	(2 659)	(3 774)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(2 659)	(3 774)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants	5		300 493
Encaissement d'avances remboursables	11.1	-	48 783
Encaissement de subventions	6	403 230	50 679
Emission d'emprunts	11.2 et 11.3	280 000	
Intérêts financiers bruts versés		(19 421)	(18 192)
Remboursement d'avances remboursables	11.1	(7 400)	(35 461)
Remboursements d'emprunts	11.2 et 11.3	(22 500)	(34 809)
Remboursement d'obligations convertibles en actions, prime de non conversion incluse	11.4	-	(55 440)
Variation des comptes courants	11	(18 142)	(23 586)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		615 767	232 467
Incidences des variations des cours de devises		243	(8 340)
Augmentation (Diminution de la trésorerie)		(45 535)	(582 941)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture (y compris concours bancaires courants)	7	32 884	615 825
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)	7	(12 650)	32 884
Augmentation (Diminution de la trésorerie)		(45 535)	(582 941)
		31/12/2014	31/12/2013
Trésorerie et équivalent de trésorerie	7	9 362	43 003
Concours bancaires courants	11	(22 012)	(10 118)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)		(12 650)	32 884

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 évènements marquants

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes IFRS au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013. 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 22 mai 2015 et autorisés à la publication.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, la société Biophytis (société par actions simplifiée) développe de nouveaux produits thérapeutiques (médicaments et nutraceutiques) à partir de molécules actives naturelles impliquées 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

La Société Biophytis et sa filiale sont ci-après dénommées la « Société » ou le « Groupe ».

1.2 Évènements marquants

Au cours des deux exercices présentés, la Société a poursuivi ses programmes de recherche pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement en développant des candidats médicaments (et actifs nutraceutiques associés) en phase préclinique et notamment pour le traitement de :

- L'obésité sarcopénique (« projet SARCOB ») dont le comité de pilotage a eu lieu le 21 mai 2014 ;
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge « DMLA » (« projet MACULIA ») dont le comité de pilotage a eu lieu le 12 novembre 2014.

1.3 Évènements postérieurs à la clôture

Modification de la convention collective

La Société a engagé un processus de modification de sa convention collective et adopté celle des industries pharmaceutiques.

Recrutement d'un directeur médical

Obtention d'une avance remboursable

La Société a signé avec BPI 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 ».

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.

Changement de forme juridique

Biophytis a été transformée en Société Anonyme en date du 22 mai 2015.

Projet d'introduction en bourse sur le marché Alternext à Paris

Afin de pouvoir financer ses différents projets de recherche et développement, le Conseil d'administration de Biophytis a décidé de lancer un processus d'introduction en Bourse sur le marché Alternext.

Décision de l'assemblée générale du 22 mai 2015 d'émettre un emprunt obligataire d'un montant de 250 K€ composé de 25 000 obligations d'une valeur nominale de 10 €. La période de souscription est ouverte jusqu'au 15 juillet 2015. L'emprunt aura une durée de 2 ans et porte intérêts au taux de 10 % par an.

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 des dirigeants, décidée lors de l'assemblée générale du 22 mai 2015. Le prix d'exercice est fixé à 2,06 €. Les BSPCE sont exerçables, en cas d'introduction en bourse réalisée dans un délai d'un an après la date d'émission et, pendant une période d'exercice de 4 ans.

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, arrêtés le 22 mai 2015, 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.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu de la capacité financière de la Société au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

L'analyse réalisée par le Conseil d'administration tient compte des éléments suivants :

- La situation de trésorerie disponible au 31 décembre 2014 de - 13 K€, après prise en compte d'un concours bancaire de - 23 K€ ;
- Et des événements post clôture ci-après :
 - Mise en place d'un contrat obligataire avec le management de la Société pour 250 K€ ;
 - Remboursement du CIR 2014 pour 153 K€ ;
 - Obtention d'un rééchelonnement des dettes envers BPI France (franchise de remboursement en 2015);
 - Réception d'un paiement de 95 K€ lié à la mise en place d'une nouvelle avance remboursable de BPI France Financement pour un montant total de 260 K€ ;
 - Réception du dernier paiement relatif à la subvention SARCOB pour 25 K€.

Ces éléments devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'à fin Juillet 2015. Afin de couvrir les besoins postérieurs, le Conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire :

- Projet de mise en place d'un contrat obligataire d'un montant maximum de 1 M€ devant être souscrit par les investisseurs financiers de la Société ;
- Projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Alternext à Paris (cf. note 1.3) ;
- Poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée.

La situation déficitaire de la Société au cours des périodes présentées est en lien avec son stade de développement : coûts de recherche et développement sur les projets en-cours non capitalisés : tests cliniques, dépôts de brevets, protection propriété intellectuelle...

Méthodes comptables

Pour l'établissement de son bilan d'ouverture, le Groupe s'est conformé aux dispositions de la norme IFRS 1 « Première adoption du référentiel IFRS » qui traite de la première adoption des normes internationales et des exceptions au principe d'application rétrospective de l'ensemble des normes IFRS.

La date de transition adoptée par la Société est le 1er janvier 2013.

La norme IFRS 1 prévoit des exceptions à l'application rétrospective des normes IFRS à la date de transition ; celles retenues par la Société sont les suivantes :

- Concernant IAS 19 « Avantages au personnel », il a été choisi de comptabiliser en capitaux propres tous les écarts actuariels cumulés à la date de transition aux IFRS.
- Concernant IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », l'application rétrospective est limitée aux instruments de capitaux propres non encore acquis à la date de transition IFRS.

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2014 :

La Société a appliqué les nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2014 :

- IFRS 10 – Etats financiers consolidés
- IFRS 11 – Partenariats
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités
- IAS 27 Révisée – Etats financiers individuels
- IAS 28 Révisée (2011) – Participations dans des entreprises associées
- Amendements IFRS 10, IFRS 11 et IFRS 12 – Modalités de transition
- Amendements IFRS 10, IFRS 12 et IFRS 27 – Entités d'investissement
- Amendements IAS 32 – Instruments financiers : présentation - compensation d'actifs et de passifs financiers
- Amendements à IAS 36 - informations à fournir sur la valeur recouvrable des actifs non financiers
- Amendements à IAS 39 - Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture

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

Normes et interprétations publiées mais non encore obligatoires

- Amendement IAS 19 : Contribution des salariés
- Amendements IAS 16 et IAS 38 : Clarification sur les méthodes d'amortissement acceptables
- Amendements IFRS 10 et IAS 28 : Ventes ou contribution d'actifs réalisées entre le groupe et les entités mises en équivalence
- Amélioration des IFRS (cycles 2010-2012, 2011-2013 et 2012-2014)
- IFRIC 21 – Taxes

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes. Elle 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 des exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013.

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 la non reconnaissance des impôts différés actifs net des impôts différés passif :

- 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 2.23.

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 de la filiale 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 ne détient qu'une filiale à 94,6% : INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL, société de droit brésilien immatriculée dans l'état de Sao Paulo et créée en juillet 2006.

Instituto Biophytis do Brasil	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2012
Pourcentage de détention	94,6%	94,6%	94,6%
Pourcentage de droits de vote	94,6%	94,6%	94,6%

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 2014 et 2013 sont les suivants :

EURO BRL	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012
Taux de clôture	3,2207	3,2576	2,7036
Taux moyen	3,1228	2,8669	

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 du personnel engagé 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

Lorsqu'elles ont une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire afin de ventiler le coût sur leur durée d'utilité estimée, soit :

Éléments	Durées d'amortissement
Frais de développement	Durée d'utilisation estimée du projet
Brevets	Durée d'utilisation estimée des brevets
Logiciels	3 à 5 ans - linéaire

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

La Société ne détient aucun contrat de location-financement au sens de la norme IAS 17.

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.

Au 31 décembre 2014, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur résiduelle.

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 le contrat de capitalisation et 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 dépôts à court terme 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.

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 équivalents de trésorerie, les dépôts à terme, et contrat de capitalisation, relevant de la catégorie de niveau 1.

2.15 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.

2.16 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.

2.17 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.

2.18 Paiements en actions

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

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.

L'application rétrospective obligatoire est limitée aux instruments de capitaux propres non encore acquis à la date de transition IFRS. Au 1^{er} janvier 2013, les instruments de capitaux propres octroyés par la Société à certains employés et membres du Conseil d'administration étaient acquis par leurs bénéficiaires.

2.19 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.

2.20 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.

2.21 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 (pour la composante « dettes », cf. note 11) 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 ».

2.22 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.

2.23 Impôts sur les sociétés

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

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

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

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.

2.24 Chiffre d'affaires

La Société ne dégage pas à ce jour de revenu au titre des exercices présentés.

2.25 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.

2.26 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 ».

2.27 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 payés et désactualisation des avances remboursables et passifs financiers (Cf. note 11)
- Des produits liés aux intérêts perçus sur les dépôts à terme en 2013.

Les éventuels gains ou perte de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

2.28 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) 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)	Logiciels	Marques	Total
Etat de la situation financière au 1er janvier 2013	11 310	100 000	111 310
Acquisition			0
Cession			0
Transfert			0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	11 310	100 000	111 310
Acquisition			0
Cession			0
Transfert			0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	11 310	100 000	111 310

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 1er janvier 2013	11 310	100 000	111 310
Augmentation			0
Diminution			0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2013	11 310	100 000	111 310
Augmentation			0
Diminution			0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	11 310	100 000	111 310

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 1er janvier 2013	0	0	0
Au 31 décembre 2013	0	0	0
Au 31 décembre 2014	0	0	0

La Société dispose de la marque Biophyta, intégralement dépréciée en application de la norme IAS 36.

Note 4: Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en euros)

	Matériels et Outillages	Installations et agencements	Matériel de bureau, informatique, mobilier	Matériel de transport	Total
Etat de la situation financière au 1er janvier 2013	132 460	34 577	28 261	4 808	200 106
Acquisition		1 612	2 162		3 774
Cession					0
Impact de change	-17 773	-3 781	-1 181	-818	-23 553
Transfert					0
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					0
Impact de change	994	211	66	46	1 317
Transfert					0
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	115 681	32 619	31 966	4 036	184 303

AMORTISSEMENTS

Etat de la situation financière au 1er janvier 2013	103 795	12 617	23 588	4 808	144 808
Augmentation	21 650	3 232	1 711		26 593
Diminution					0
Impact de change	-14 308	-764	-563	-818	-16 453
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					0
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

VALEURS NETTES COMPTABLES

Au 1er janvier 2013	28 665	21 960	4 673	0	55 298
Au 31 décembre 2013	3 550	17 323	4 506	0	25 379
Au 31 décembre 2014	0	14 664	4 922	0	19 586

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

Note 5 : Autres actifs financiers

AUTRES ACTIFS FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Dépôt de garantie	339	313	290
Total autres actifs financiers non courants	339	313	290
Dépôts à terme	0	0	300 493
Total autres actifs financiers courants	0	0	300 493
Total autres actifs financiers	339	313	300 783

Les actifs financiers courants étaient constitués au 31 décembre 2012 d'un dépôt à terme, d'une valeur initiale de 300 K€, à échéance au 29 avril 2013.

Note 6 : Autres créances

AUTRES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Crédit d'impôt recherche (1)	153 104	215 822	130 114
Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE") (2)	7 379	4 673	0
Créance d'impôts et taxes	7 243	7 160	8 628
Taxe sur la valeur ajoutée (3)	160 481	164 370	85 361
Subventions à recevoir (4)	25 000	162 813	0
Charges constatées d'avance et divers	4 363	4 232	6 352
Total autres créances	357 570	559 070	230 455

(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 2014 : 153 104 €. Le remboursement de ce montant est prévu courant 2015.
- CIR 2013 : 215 822 €. Ce montant a été remboursé au cours de l'exercice 2014.
- CIR 2012 : 130 114 €. Ce montant a été remboursé au cours de l'exercice 2013.

(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 relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.

(4) 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 1er janvier 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	-114 287	0	0	-114 287
(-) Encaissement		45 000	5 679	50 679
(+) Remboursement				0
(+) Subventions	218 800	103 300	5 679	327 779
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2013 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	104 513	58 300	0	162 813
(-) Encaissement	266 858	121 372	15 000	403 230
(+) Remboursement				0
(+) Subventions	187 345	63 072	15 000	265 417
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2014 - subvention à recevoir / (subvention perçue d'avance)	25 000	0	0	25 000

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.

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 prévoit un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnent 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 une baisse des dépenses initialement budgétées. 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 prévoit un subventionnement à hauteur de 22,5 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnent 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 une baisse des dépenses initialement budgétées. 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 d'OSEO une subvention d'un montant maximum de 300 000 € pour son projet « Maculia ».

La convention prévoit un subventionnement à hauteur de 50 % des coûts engagés.

Les versements s'échelonnent 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)	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Comptes bancaires	9 362	43 003	120 609
Dépôt à terme	0	0	502 770
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	9 362	43 003	623 379

Le dépôt à terme reconnu en équivalents de trésorerie au 1^{er} janvier 2013 avait une valeur nominal de 500 K€ et une échéance au 28 janvier 2013.

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)	31/12/2014		Valeur - état de situation financière selon IAS 39		
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Rubriques au bilan					
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	0	367 270	0
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	0	0	1 102 315

(Montants en euros)	31/12/2013		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	313	313		313	
Autres créances	559 070	559 070		559 070	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	43 003	43 003		43 003	
Total actifs	602 386	602 386	0	602 386	0
Dettes financières non courantes	330 395	330 395			330 395
Dettes financières courantes	132 834	132 834			132 834
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	318 182	318 182			318 182
Total passifs	781 411	781 411	0	0	781 411

(Montants en euros)	01/01/2013		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	290	290		290	
Autres créances	230 455	230 455		230 455	
Actifs financiers courants	300 493	300 493	493	300 000	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	623 379	623 379		623 379	
Total actifs	1 154 617	1 154 617	493	1 154 124	0
Dettes financières non courantes	304 932	304 932			304 932
Dettes financières courantes	275 537	275 537			275 537
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	192 715	192 715			192 715
Total passifs	773 184	773 184	0	0	773 184

(Montants en euros)	Impacts compte de résultat 31 décembre 2014		Impacts compte de résultat au 31 décembre 2013	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Passifs évalués au coût amorti : composante "dette" des obligations convertibles			(612)	
Passifs évalués au coût amorti : avances	(16 329)		(13 852)	

Note 9 : Capital

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Capital (en euros)	753 927	753 927	753 927
Nombre d'actions dont	753 927	753 927	753 927
Actions catégorie O	267 000	267 000	267 000
Actions catégorie P bis	293 782	293 782	293 782
Actions catégorie P2	175 099	175 099	175 099
Actions catégorie A	18 046	18 046	18 046
Valeur nominale (en euros)	1,00 €	1,00 €	1,00 €

Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 753 927 €. Il est divisé en 753 927 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1 €.

Ce nombre s'entend hors Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

Au 31 décembre 2014, il n'existe plus d'instruments dilutifs en circulation.

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.

Ces actions de préférences perdraient l'ensemble de leurs privilèges et seraient en conséquence automatiquement converties en actions ordinaires dès la date de leurs transferts ou admissions aux négociations sur un marché boursier.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013.

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.

Mécanisme de relution dit « ratchet »

Modalités

Chaque action de préférence Pbis et P2 dispose d'un mécanisme de relution qui donne droit en cas d'augmentation de capital avec un prix d'émission inférieur à un seuil de déclenchement de 10,28 euros à la souscription d'un nombre d'actions égal à la formule suivante :

$$\text{Nombre d'actions} = 1 + \frac{(10,28 \text{ euros} - \text{Prix de souscriptions})}{(\text{Prix de souscriptions})}$$

Ce mécanisme ne s'applique pas en cas d'exercice des BSA émis par la Société ni dans le cas d'une émission d'actions intégralement souscrite par un ou plusieurs fonds gérés par les investisseurs financiers.

En cas de conversion automatique des actions de préférences en actions ordinaires dans l'hypothèse d'une introduction en bourse, ce mécanisme de relution deviendrait caduc.

Traitement comptable

L'analyse menée sur ces bons de souscription au regard d'IAS 32 a conclu à l'impossibilité de qualifier ces bons de souscription en instruments de capitaux propres étant donné la variabilité du nombre d'action exerçables et du montant de trésorerie remis en échange.

La valorisation de ces bons de souscriptions doit prendre en compte la probabilité de baisse de la valeur de l'action, la probabilité d'occurrence d'une augmentation de capital (dilutive pour les détenteurs d'actions de préférence) ainsi que la probabilité d'occurrence d'une introduction en bourse.

Compte tenu des critères de valorisation, la société a considéré que la valeur de ces bons était proche de zéro.

Aucun montant n'a donc été inscrit en passifs financiers au titre de ces instruments dérivés.

Note 10 : Bons de souscriptions d'actions

Date d'attribution	Type	Modalités d'exercice	Date de maturité	Prix de souscription par action	Nombre de bons émis	31/12/2013			31/12/2014		
						Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
29/06/2009	BSA ₂₀₀₉	(1)	31/07/2012 prorogé au 30/06/2014	11,01 €	16 500	5 500	11 000	11 000	16 500	0	0
10/06/2010	BSA ₂₀₁₀	(2)	31/07/2012 prorogé au 30/06/2014	11,01 €	8 250	2 750	5 500	5 500	8 250	0	0
20/06/2012	BSA ₂₀₁₂₋₁	(3)	30/06/2014	11,01 €	5 500	0	5 500	5 500	5 500	0	0
18/07/2012	BSA ₂₀₁₂₋₂	(4)	31/07/2013	10,28 €	14 592	14 592	0	0	14 592	0	0
18/07/2012	BSA ₂₀₁₂₋₃	(4)	31/07/2013	10,28 €	4 863	4 863	0	0	4 863	0	0
Bons de souscription d'actions					49 705	27 705	22 000	22 000	49 705	0	0

(1) Les droits à exercice sont acquis à hauteur de 1/3 au 31 décembre 2009, 2010 et 2011.

(2) Les droits à exercice sont acquis à hauteur de 1/3 au 30 juin 2010, puis au 31 décembre 2010 et 2011.

(3) Les droits à exercice sont acquis en une seule fois.

Date d'attribution	Type	Modalités d'exercice	Date de maturité	Prix de souscription par action	Nombre de bons émis	31/12/2013			31/12/2014		
						Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
18/07/2012	BSA ₂₀₁₂₋₂	(4)	31/07/2013	10,28 €	14 592	14 592	0	0	14 592	0	0
18/07/2012	BSA ₂₀₁₂₋₃	(4)	31/07/2013	10,28 €	4 863	4 863	0	0	4 863	0	0
Bons de souscription d'actions investisseurs					19 455	19 455	0	0	19 455	0	0

(4) Les droits à exercice sont acquis en une seule fois.

Note 11 : Emprunts et dettes financières

DETTE FINANCIERE COURANTE ET NON COURANTE (montants en euros)	Note	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Avances remboursables	11.1	204 308	255 394	192 432
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	11.2	182 500	75 000	112 500
Emprunts et dettes financières diverses	11.3	150 000	0	
Dettes financières non courantes		536 808	330 394	304 932

Avances remboursables	11.1	67 264	7 248	77 000
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	11.2	0	30 000	22 500
Emprunts et dettes financières diverses	11.3	29 283	0	4 809
Emprunt obligataire convertible - composante dette	11.4	0	0	48 888
Emprunt obligataire convertible - prime de non conversion	11.4	0	0	5 594
Intérêts courus à payer		2 475	495	632
Comptes courants d'associés		66 831	84 973	108 560
Concours bancaires courants		22 012	10 118	7 554
Dettes financières courantes		187 865	132 834	275 537

Total dettes financières		724 672	463 229	580 469
---------------------------------	--	----------------	----------------	----------------

Ventilation des dettes financières par échéance

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit au cours des exercices présentés :

DETTE FINANCIERE COURANTE ET NON COURANTE (montants en euros)	31/12/2014			
	Montant brut	< 1 an	De 1 à 5 ans (1)	> 5 ans
Avances remboursables	271 571	67 264	204 308	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	182 500	0	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	0

Dettes financières courantes 187 865

Dettes financières non courantes 536 808

(1) Dont :

331 369 € à échéance en 2016,

101 148 € à échéance en 2017,

104 291 € à échéance en 2018.

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES
(montants en euros)

	31/12/2013			
	Montant brut	< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	262 642	7 248	255 394	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	105 000	30 000	75 000	
Intérêts courus à payer	495	495		
Comptes courants d'associés	84 973	84 973		
Concours bancaires courants	10 118	10 118		
Total dettes financières	463 229	132 834	330 394	0

Dettes financières courantes 132 834

Dettes financières non courantes 330 394

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES
(montants en euros)

	01/01/2013			
	Montant brut	< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	269 432	77 000	192 432	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	135 000	22 500	112 500	
Emprunt et dettes financières diverses	4 809	4 809		
Emprunt obligataire convertible - composante dette	48 888	48 888		
Emprunt obligataire convertible - prime de non conversion	5 594	5 594		
Intérêts courus à payer	632	632		
Comptes courants d'associés	108 560	108 560		
Concours bancaires courants	7 554	7 554		
Total dettes financières	580 469	275 537	304 932	0

Dettes financières courantes 275 537

Dettes financières non courantes 304 932

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	COFACE - Assurance prospection	
Au 1er janvier 2013	161 088	52 016	56 328	269 432
(+) Encaissement	48 783			48 783
(-) Remboursement		-35 461		-35 461
Subventions	-34 803	840		-33 963
Charges financières	11 719	318	1 815	13 852
Au 31 décembre 2013	186 787	17 713	58 143	262 642
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement		-7 400		-7 400
Subventions				0
Charges financières	13 949	506	1 873	16 329
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819	60 016	271 571

Ventilation des avances remboursables par échéance

	Avances remboursables			Total
	OSEO - Quinolia	OSEO - Maculia	COFACE - Assurance prospection	
Au 31 décembre 2013	186 787	17 713	58 143	262 642
Part à moins d'un an	0	7 248	0	7 248
Part d'un an à 5 ans	186 787	10 465	58 143	255 394
Part à plus de 5 ans	0	0	0	0
Au 31 décembre 2014	200 736	10 819	60 016	271 571
Part à moins d'un an	0	7 248	60 016	67 264
Part d'un an à 5 ans	200 736	3 571	0	204 308
Part à plus de 5 ans	0	0	0	0

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 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 montant de l'aide a alors été fixé à 228 783 € avec l'échéancier de remboursement suivant :

- 12 500 € / trimestre du 31 mars 2015 au 31 décembre 2015 (4 versements)
- 20 000 € / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements)
- 25 000 € / trimestre du 31 mars 2017 au 30 septembre 2017 (3 versements)
- 23 782,82 € au 31 décembre 2017

Le 30 avril 2015 (événement post clôture), BPI France (ex OSEO) a accepté un report d'un an des remboursements qui auront ainsi lieu du 31 mars 2016 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 « 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 un 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 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 zone géographique couverte était la suivante : Allemagne, Espagne et Royaume Uni.

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.

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 1er janvier 2013	135 000		135 000
(+) Encaissement			0
(-) Remboursement	-30 000		-30 000
Subventions			0
Charges financières			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2013	105 000	0	105 000
(+) Encaissement		100 000	100 000
(-) Remboursement	-22 500		-22 500
Subventions			0
Charges financières			0
(+/-) Autres mouvements			0
Au 31 décembre 2014	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 2013	105 000	0	105 000
Part à moins d'un an	30 000	0	30 000
Part d'un an à 5 ans	75 000	0	75 000
Part à plus de 5 ans	0	0	0
Au 31 décembre 2014	82 500	100 000	182 500
Part à moins d'un an	0	0	0
Part d'un an à 5 ans	82 500	100 000	182 500
Part à plus de 5 ans	0	0	0

OSEO – Prêt Participatif

Le 4 novembre 2008, la Société a signé un contrat d'emprunt avec OSEO ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation.

Les principales caractéristiques de l'emprunt 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 (évènement post clôture), BPI France (ex OSEO) a accepté une franchise en capital de trois trimestres et un allongement de la durée du prêt de cinq trimestres. Le remboursement en capital (7 500 € / trimestre) aura lieu 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 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 (évènement post clôture), BPI France a accepté une franchise en capital et l'amortissement du capital en une seule fois (100 000 €) 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 SANOFI SOPRAN	Prêt SODISID	Prêt UPMC	
Au 1er janvier 2013	4 809	0	0	4 809
(+) Encaissement				0
(-) Remboursement	-4 809			-4 809
Subventions				0
Charges financières				0
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2013	0	0	0	0
(+) Encaissement		150 000	30 000	180 000
(-) Remboursement				0
Subventions			-756	-756
Charges financières			39	39
(+/-) Autres mouvements				0
Au 31 décembre 2014	0	150 000	29 283	179 283

Ventilation des dettes auprès des établissements de crédit par échéance

	Emprunts et dettes financières diverses			Total
	Prêt SANOFI SOPRAN	Prêt SODISID	Prêt UPMC	
Au 31 décembre 2013	0	0	0	0
Part à moins d'un an				0
Part d'un an à 5 ans				0
Part à plus de 5 ans				0
Au 31 décembre 2014	0	150 000	29 283	179 283
Part à moins d'un an		0	29 283	29 283
Part d'un an à 5 ans		150 000	0	150 000
Part à plus de 5 ans				0

Prêt SANOFI SOPRAN

Le 13 mars 2008, la Société a signé un contrat de prêt avec SANOFI SOPRAN dans le cadre d'un programme de création de 12 emplois sur 3 ans.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 72 000 €
- Durée : 5 ans dont 1 an de différé d'amortissement
- Taux d'intérêt : 2,5 % / an

- Intérêts payés annuellement à terme échu

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué entre 2010 et 2013.

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 sera effectué en novembre 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 Emprunts obligataires convertibles

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montants en euros)	Obligations convertibles en actions OCA 2011
Au 1er janvier 2013	54 482
(+) Encaissement	
(+/-) Prime de non conversion	-5 940
(-) Remboursement	-49 500
(+) Impact du taux amorti	958
(+/-) Conversion	
Au 31 décembre 2013	0
(+) Encaissement	
(+/-) Prime de non conversion	
(-) Remboursement	
(+) Impact du taux amorti	
(+/-) Conversion	
Au 31 décembre 2014	0

Un emprunt obligataire convertible en actions ordinaires a été émis au cours de l'exercice 2011 pour un montant de 198 000 € (Assemblée Générale Extraordinaire du 3 mars 2011)

Les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Nombre d'obligations convertibles en actions ordinaires : 18 000
- Valeur nominale : 11 €
- Taux d'intérêt annuel : 6%, payables mensuellement
- Echéance : 03/03/2013
- Modalités de conversion : 1 action nouvelle O de nominal 1 € pour une OCA
- Prime de non conversion : 6%, capitalisée sur une base annuelle et payables à la date de remboursement

Lors de l'Assemblée Générale du 18 juillet 2012, certains obligataires ont fait valoir leur droit à conversion en actions. 13 500 OCA ont alors été converties en actions O ordinaires, elles-mêmes transformées en actions de préférence A.

Ainsi, au 1^{er} janvier 2013, seules 4 500 OCA étaient en circulation. Celles-ci ont fait l'objet d'un remboursement à l'échéance le 3 mars 2013, assorties de la prime de non conversion.

Principe comptable retenu pour les obligations convertibles

Conformément aux dispositions prévues par IAS 32, les instruments composés émis par l'entreprise font l'objet d'une analyse spécifique.

A la date d'émission de l'emprunt, une obligation étant convertible par le porteur en un nombre déterminé d'actions ordinaires de l'entité (respect de la règle fixe contre fixe) est un instrument composé.

Un tel instrument comprend deux composantes :

- un passif financier (l'engagement contractuel de remettre de la trésorerie), la prime de non conversion faisant partie intrinsèque de ce dernier ;
- un instrument de capitaux propres (une option d'achat que le porteur a le droit, pendant une durée déterminée, de convertir en un nombre déterminé d'actions ordinaires de la société).

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	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
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)	1,49%	3,17%	2,69%
Table de mortalité	Insee 2014	Insee 2013	Insee 2012
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales			
Cadres	45%	45%	45%
Non Cadres	n/a	42%	42%

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 1er janvier 2013	14 421
Coûts des services passés	3 356
Coûts financiers	388
Ecart actuariel	-4 541
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

Comme indiqué dans la note 1.3, la société a entrepris en 2015 les demandes pour modifier sa convention collective et adopter celle des industries pharmaceutiques. En retenant les mêmes hypothèses actuarielles, le montant de l'engagement envers le personnel s'élèverait à 52 095 €.

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)	31/12/2014				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Provisions pour litiges	0				0
Autres provisions pour charges	0	3 700			3 700
Total provisions pour risques et charges	0	3 700	0	0	3 700

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2013				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Provisions pour litiges (1)	50 000			50 000	0
Total provisions pour risques et charges	50 000	0	0	50 000	0

(1) La société a fait l'objet d'un litige relatif à l'utilisation d'une de ses marques. Les requérants ont été déboutés de leurs demandes en 1^{ère} instance au cours de l'exercice 2013 et en appel en mai 2014.

Note 14 : Fournisseurs et autres passifs courants

14.1 Fournisseurs et comptes rattachés

DETTES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Dettes fournisseurs	338 769	274 525	163 231
Factures non parvenues	38 874	43 657	29 484
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	377 643	318 182	192 715

14.2 Dettes fiscales et sociales

DETTES FISCALES ET SOCIALES (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Personnel et comptes rattachés	102 114	39 910	17 135
Sécurité sociale et autres organismes sociaux (1)	160 818	80 705	79 830
Autres impôts, taxes et versements assimilés	121 914	121 439	35 462
Total dettes fiscales et sociales	384 845	242 055	132 427

(1) La hausse par rapport à 2014 s'explique par la fin de l'allègement lié au statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1^{er} janvier 2014 et par une demande d'échelonnement de la dette auprès des organismes sociaux à fin 2014.

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)	31/12/2014	31/12/2013
Achats de matières premières et mses	-28 691	-79 716
Location	-103 645	-142 551
Assurances	-9 813	-9 111
Etudes et recherches	-52 193	-26 954
Honoraires propriété intellectuelle	-79 679	-40 233
Charges de personnel	-440 578	-380 112
Amortissement des immobilisations	-3 551	-4 740
Autres	-7 485	-6 102
Frais de Recherche et Développement	-725 635	-689 519
Crédit d'impôt recherche	153 104	215 822
Subventions	266 173	365 077
Subventions	419 277	580 899

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la recherche de traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

La société n'est plus éligible à la qualification de Jeune Entreprise Innovante réalisant des projets de recherche et développement (JEI) depuis début 2014. Ce statut lui a conféré en 2013 un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche.

16.2 Frais généraux et administratifs

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Location	-43 298	-48 008
Assurances	-9 813	-9 111
Rémunérations Interm. Honoraires	-41 120	-102 519
Déplacements, Missions et Réceptions	-23 924	-25 011
Frais postaux et télécommunications	-6 403	-2 724
Services bancaires	-15 412	-10 462
Impôts et taxes	-15 257	-15 822
Charges de personnel	-209 077	-195 957
Amortissement des immobilisations	-5 133	-24 337
Autres	-330	-11 832
Dotation / reprise provision pour risques et charges	-3 700	50 000
Frais généraux et administratifs	-373 468	-395 784

Note 17 : Effectifs

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

EFFECTIFS	31/12/2014	31/12/2013
Cadres	7	8
Employés	0	1
Total effectifs à la clôture	7	9

Note 18 : Produits et charges financiers nets

PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2014	31/12/2013
Autres charges financières	(35 789)	(27 062)
Autres produits financiers	0	1 853
Total produits et charges financiers	(35 789)	(25 209)

Les autres charges financières sont constituées essentiellement de l'effet de la désactualisation des avances remboursables et des intérêts sur emprunts.

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2014 est estimé à 6 156 K €, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 6 138 K €.
- Des déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 18 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%.

En application des principes décrits en Note 2.23, 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'impôt	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net	-709 768	-523 535
Impôt consolidé	0	0
Résultat avant impôt	-709 768	-523 535
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant en France	236 566	174 494
Différences permanentes	52 256	73 491
Païement en actions	0	0
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	-288 923	-248 230
Différences de taux d'imposition	102	245
Charge/produit d'impôt du groupe	0	0
<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)	31/12/2014	31/12/2013
Décalages temporaires	500 413	320 412
Déficits reportables	2 051 776	1 909 227
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	2 552 189	2 229 639
Décalages temporaires	-368 596	-330 805
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	-368 596	-330 805
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	2 183 593	1 898 834
Impôts différés non reconnus	-2 183 593	-1 898 834
Total net des impôts différés	0	0

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 et obligations) 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)	31/12/2014	31/12/2013
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	753 927	753 927
Résultat net de l'exercice	(709 768)	(523 535)
Résultat de base par action (€/action)	(0,94)	(0,69)
Résultat dilué par action (€/action)	(0,94)	(0,69)

La Société ne dispose pas d'instrument dilutif au 31 décembre 2014.

Note 21 : Parties liées

La Société a identifié comme parties liées 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) :

Rémunération des dirigeants	31/12/2014	31/12/2013
Rémunérations fixes dues	85 281	85 281
Avantages en nature	7 942	7 932
Jetons de présence	0	0
Paielements fondés sur des actions	0	0
TOTAL	93 223	93 213

21.2 Contrat de mise à disposition de plateforme avec Metabrain Research

La Société a signé un contrat cadre avec Metabrain Research le 13 juillet 2009 afin de formaliser les modalités d'accès de Biophytis aux installations et équipements, et services associés de Metabrain Research 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 est prorogé par des avenants de courte durée. La Société n'a pas d'engagement au titre de ce contrat au 31 décembre 2014.

Note 22 : Engagements hors bilan

22.1 Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du droit individuel à la formation (« DIF »), pour les personnels ayant signé un contrat de travail avec Biophytis, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans (plafond de 120 heures) et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

A la clôture de chaque exercice, les droits accumulés mais non consommés sont d'environ :

- 458 heures au 31 décembre 2014,
- 416 heures au 31 décembre 2013.

22.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu des contrats de location immobilière :

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

Adresse	Rua Hugo Cacuri, n° 128, Butantã – Sao Paulo - Brésil
Durée	5 octobre 2011 – 4 avril 2017
Départ anticipé	Possible à tout moment et sans indemnité à compter du 4 avril 2015.

Charges et engagements

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2014 et les engagements jusqu'à la prochaine période de résiliation s'analysent comme suit :

Au 31/12/2014				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 31/12/2014	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Romainville - Parc Biocitech - laboratoire et bureaux	01/07/2012	30/06/2021	65 496	65 436	32 718	0
Sao Paulo - Pépinière Université de Sao Paulo	01/10/2011	04/04/2017	6 287	2 620	0	0

22.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2014
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 31/12/2014
Prêt Université Pierre et Marie Curie	Le défaut de remboursement de la dette sera interprété comme une renonciation par la Société à sa quote part sur les brevets et vaudra en conséquence cession gratuite de la quote part des brevets de la Société dans les pays concernés au profit de l'autre partie. Brevet concerné : brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire »	30 000 €	30 000 €
Avance remboursable OSEO – projet « Quinolita »	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.	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 marché, risque de crédit 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 n'a pas de placements financiers 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 la filiale Brésilienne.

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

Les prévisionnels de trésorerie sont réalisés par la direction financière. Sur la base de ces prévisions régulièrement mises à jour, la direction de la Société suit ses besoins de trésorerie afin de s'assurer que la trésorerie à disposition permet de couvrir les besoins opérationnels. Ces prévisionnels prennent en compte les plans de financement de la Société.

Au 31 décembre 2014, la Société ne dispose pas d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et ses besoins de trésorerie. Dans ce contexte, le Conseil d'administration a retenu l'hypothèse de continuité d'exploitation en se basant sur les financements obtenus ou en cours de mise en place post-clôtures et des mesures prises à court et moyen termes (cf. Note 2.1).

Note 24 : Variation du besoin en fonds de roulement

Détail de la variation du BFR	31/12/2014	31/12/2013
Autres actifs financiers non courants	26	23
Autres créances	(63 688)	165 803
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(59 461)	(125 467)
Dettes fiscales et sociales	(142 716)	(109 615)
Total des variations	(265 839)	(69 256)

Note 25 : Honoraires du commissaire aux comptes

Montant HT en euros	31/12/2014	31/12/2013
	J.P. RODET	J.P. RODET
Mission de commissariat aux comptes	6 000	6 000
Autres prestations et diligences directement liées à la mission de commissaire aux comptes		
Sous total	6 000	6 000
Autres prestations fiscales		
- Fiscale		
- Autres		
Sous total	0	0
Total	6 000	6 000

Note 26 : Rapprochement entre les comptes IFRS et les comptes sociaux

Conformément au §28 du règlement (CE) N°1136/2009 de la Commission Européenne du 25 novembre 2009, il convient de préciser que la Société n'a jamais publié de comptes consolidés depuis sa création.

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition a été le 1er janvier 2013 et a réalisé son premier jeu de compte en normes IFRS au 31 décembre 2014. Elle a opté pour le bénéfice de certaines des exemptions prévues par IFRS 1, présentées en note 2.1.

Conformément à IAS 1, le groupe a choisi une présentation du bilan distinguant les parties courantes et non courantes des actifs et des passifs. S'agissant du compte de résultat, le groupe a choisi une présentation par fonction des produits et charges d'exploitation.

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards – IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société, et de la nature des comptes légaux de la Société. Les principales différences sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau de passage du résultat net social au résultat net IFRS (en euros)

Retraitements	Note	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net social		(551 750)	(430 805)
Coûts de recherche et développement Charge comptabilisée	a	(263 387)	(412 426)
Coûts de protection de la propriété industrielle Produit (charge) comptabilisé(e)	b	(14 349)	9 648
Engagement de retraite Charge comptabilisée	d	(3 087)	(3 743)
Avances remboursables Produit (charge) comptabilisée	e	(16 329)	20 111
Subventions Produit comptabilisé	f	121 417	267 698
Emprunt obligataire convertible Produit (charge) comptabilisé(e)	g	0	4 982
Emprunt à taux zéro Produit (charge) comptabilisé(e)	h	717	0
Elimination des intra-groupe		17 000	21 000
Résultat net IFRS		(709 768)	(523 535)
Autres éléments du résultat global		(7 937)	(3 799)
Résultat global IFRS		(717 704)	(527 334)

Tableau de passage des capitaux propres sociaux aux capitaux propres IFRS (en euros)

Retraitements	Note	31/12/2014	31/12/2013	01/01/2013
Capitaux propres sociaux y compris subventions d'investissement		(489 547)	(57 632)	122 100
Coûts de recherche et développement	a	(1 050 814)	(787 427)	(375 001)
Coûts de protection de la propriété industrielle	b	(73 526)	(59 138)	(69 482)
Marque	c	(100 000)	(100 000)	(100 000)
Engagement de retraite	d	(21 251)	(18 164)	(14 421)
Avances remboursables	e	29 166	45 496	25 384
Emprunt obligataire convertible	g	0	0	(4 982)
Emprunt à taux zéro	h	717	0	0
Elimination des intra-groupe		580 000	563 000	542 000
Autres éléments du résultat global		(3 639)	4 541	()
Capitaux propres IFRS		(1 128 894)	(409 325)	125 596

a) En application de la norme IAS 38, les dépenses relatives aux frais de recherche et développement, initialement activés dans les comptes sociaux, ont été constatées en charges en IFRS afin de se conformer avec les pratiques sectorielles de non activation tant que la société ne dispose pas d'une autorisation de mise sur marché de son produit (cf. Note 2.8).

b) Conformément à IAS 38, les dépenses relatives aux coûts de protection de la propriété industrielle, initialement activés dans les comptes sociaux, doivent être comptabilisés en charges lorsqu'ils sont générés en interne (cf. Note 2.8). En effet, les dépenses engagées pour générer ce type d'éléments incorporels ne peuvent être distinguées du coût de développement de l'activité dans son ensemble et ne remplissent donc pas les critères de définition et de comptabilisation d'une immobilisation incorporelle.

c) Conformément à IAS 36, une perte de valeur doit être constatée lorsque la valeur de l'actif comptabilisé est supérieure à sa valeur recouvrable. Compte tenu de l'absence de flux de trésorerie futurs attendus liés à la marque depuis 2010, celle-ci a été intégralement dépréciée.

d) En application de la norme IAS 19, la Société comptabilise les provisions d'engagement de retraite en charges de personnel, qui sont constatés en engagement hors bilan dans les comptes sociaux. A ce titre, et au regard des méthodes comptables retenues par la Société telles que décrites en note 2.20, la variation de l'engagement entre l'ouverture et la clôture d'un exercice est comptabilisée en charge en ce qui concerne le coût des services passés et

le coût financier et en « autres éléments du résultat global » en ce qui concerne les écarts actuariels.

e) La Société bénéficie d'avances remboursables. A ce titre, les fonds perçus ont été traités selon les dispositions d'IAS 20. En particulier, les avances remboursables à taux d'intérêt nul ont été enregistrées en dettes financières et évaluées au coût amorti, à la date d'octroi de ces subventions (cf. note 2.15)

f) La Société bénéficie de subventions. Celles-ci 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, alors qu'elles étaient comptabilisées en fonds propres (subvention d'investissement en lien avec les frais de développement capitalisés) dans les comptes sociaux.

g) Conformément aux dispositions prévues par IAS 32, l'obligation convertible en action constitue d'une part un passif financier (la prime de non conversion faisant partie intrinsèque de ce dernier) et un instrument de capitaux propres.

h) La Société bénéficie d'un emprunt à taux zéro. A ce titre, les fonds perçus ont été traités selon les dispositions d'IAS 20. Il a été constaté en dettes financières et évalué au coût amorti, à la date d'octroi de ce prêt.

Bilan d'ouverture : passage des normes françaises aux normes IFRS

BIOPHYTIS	Normes statutaires avant retraitements intra-groupe au 01/01/2013	Coûts de recherche et développement	Coûts de protection de la propriété industrielle	Marque	Engagement de retraite	Avances remboursables	Emprunt obligataire convertible	Reclassement dettes courantes / non courantes	Reclassement trésorerie / actifs financiers	Elimination des intra- groupe	Normes statutaires avant retraitements intra-groupe au 01/01/2013
ACTIF											
Immobilisations incorporelles	544 483	-375 001	-69 482	-100 000							0
Immobilisations corporelles	55 298										55 298
Actifs financiers non courants	290										290
Total actifs non courants	600 071	-375 001	-69 482	-100 000	0	0	0	0	0	0	55 588
Autres créances	230 454										230 454
Actifs financiers courants									300 493		300 493
Trésorerie et équivalents de trésorerie	923 873								-300 493		623 380
Total actifs courants	1 154 327	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 154 327
Total Actif	1 754 397	-375 001	-69 482	-100 000	0	0	0	0	0	0	1 209 915
PASSIF											
Capitaux propres, part du Groupe	148 157	-375 001	-69 261	-100 000	-14 421	25 384	-4 982			542 000	151 876
Intérêts ne conférant pas le contrôle	-26 059		-221								-26 280
Total des capitaux propres	122 098	-375 001	-69 482	-100 000	-14 421	25 384	-4 982	0	0	542 000	125 596
Engagements envers le personnel					14 421						14 421
Dettes financières non courantes (1)	1 142 871					-25 384	4 982	-817 537			304 932
Passifs non courants	1 142 871	0	0	0	14 421	-25 384	4 982	-817 537	0	0	319 353
Dettes financières courantes								817 537		-542 000	275 537
Provisions	50 000										50 000
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	192 715										192 715
Dettes fiscales et sociales	132 427										132 427
Autres créditeurs et dettes diverses	114 287										114 287
Passifs courants	489 429	0	0	0	0	0	0	817 537	0	-542 000	764 966
Total Passif	1 754 397	-375 001	-69 482	-100 000	0	0	0	0	0	0	1 209 915

(1) La somme des dettes financières issues des comptes sociaux est présentée sur la ligne Dettes financières non courantes et a ensuite fait l'objet d'un reclassement partiel entre courant et non courant.

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 2014 et au 31 décembre 2013 sont présentés à la section 27 du présent document de base.

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 - Exercices clos aux 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS

Exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013

Au Conseil d'administration,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société BIOPHYTIS et en réponse à votre demande dans le cadre du projet d'admission des actions de la société sur le marché Alternext Paris, nous avons effectué un audit des comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 2013, tels que joints au présent rapport.

Ces comptes consolidés ont été établis sous la responsabilité du Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

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 ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant les montants et informations figurant dans ces comptes. 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 collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes consolidés établis pour les besoins du document de base présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière du groupe aux 31 décembre 2014 et 2013 ainsi que le résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose la situation du groupe au regard de la continuité d'exploitation.

Paris, le 1^{er} juin 2015

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 2014.

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

Il n'existe pas, à la Date du présent document de base, de 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 2014.

21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le descriptif ci-dessous tient compte des modifications statutaires décidées par l'Assemblée Générale mixte du 27 mai 2015, dont certaines sont sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

21.1. CAPITAL SOCIAL

21.1.1. Montant du capital social

À la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société s'élève à 753.927 euros, divisé en 3 769 635 actions de différentes catégories :

- 1 335 000 actions ordinaires de 0,2 € de nominal chacune, entièrement libérées ;
- 90 230 actions de préférence de catégorie A de 0,2 € de nominal chacune, entièrement libérées ;
- 1 468 910 actions de préférence de catégorie Pbis de 0,2 € de nominal chacune, entièrement libérées ;
- 875 495 actions de préférence de catégorie P2 de 0,2 € de nominal chacune, entièrement libérées.

Conformément aux dispositions statutaires, les assemblées spéciales des titulaires d'actions de préférence de catégorie Pbis et P2 ayant préalablement autorisé l'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext Paris, les actions de préférence de catégorie Pbis et P2 cesseront automatiquement d'exister dès l'inscription des actions de la Société sur le marché Alternext et seront de plein droit transformées en actions ordinaires avec effet à la date de la cotation perdant en conséquence, avec effet à la même date, tous leurs droits privilégiés, et notamment leur droit de relution en cas d'émission de nouveaux titres de capital sous certaines conditions. De même, conformément aux dispositions statutaires modifiées par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015, les actions de préférence de catégorie A cesseront automatiquement d'exister dès l'inscription des actions de la Société sur le marché Alternext et seront de plein droit transformées en actions ordinaires avec effet à la date de la cotation perdant en conséquence, avec effet à la même date, tous leurs droits privilégiés.

Par ailleurs, il est rappelé que l'Assemblée Générale du 22 mai 2015 a décidé de diviser par 5 la valeur nominale des actions de la Société, avec effet immédiat.

Ainsi, à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext, le capital social de la Société est de 753.927 euros divisé en 3 769 635 actions ordinaires de 0,20 € de nominal chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

Biophytis Brésil

A la date du présent document de base, le capital de Biophytis Brésil est de 898,632 Reais (environ 262,500 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.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

L'assemblée Générale du 27 mai 2015 a émis 125.000 obligations (Obligations Biophytis_{2015C}), pour un montant total de 250.000 euros, souscrites par le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, à hauteur de 65.000 obligations et deux salariés de la Société, Monsieur René LAFONT (Directeur Scientifique) à hauteur de 25.000 obligations et Monsieur Jean-Christophe MONTIGNY (Directeur Administratif et Financier) à hauteur de 35.000 obligations.

Valeur Nominale : 2 euros

Intérêts : 10% par an, payables à la date anniversaire et jusqu'à la date d'échéance

Date d'échéance : 15 juin 2017

Exigibilité anticipée : en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, les obligations seront par anticipation automatiquement exigibles en principal et en intérêt, le jour de l'avis d'admission et seront 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.

L'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 a donné tous pouvoirs au Conseil d'administration aux fins (i) d'émettre des obligations (Obligations Biophytis_{2015D}), sous condition de la signature, par les souscripteurs d'Obligations Biophytis_{2015D}, d'un engagement de souscrire aux actions émises dans le cadre de l'admission à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext, par compensation avec la créance obligataire que représentent les Obligations Biophytis_{2015D} et (ii) d'en fixer les modalités d'émission.

Faisant usage de cette délégation, le Conseil d'administration réuni le 5 juin 2015, a :

- (i) fixé les modalités d'émission des Obligations Biophytis_{2015D} suivantes :

Valeur nominale : 2 euros

Intérêts : (10 %) par an, payables à la date d'échéance

Date d'échéance : date du premier anniversaire de l'émission des Obligations Biophytis_{2015D}

Exigibilité anticipée : en cas d'introduction en bourse avant la première date anniversaire de la date de souscription, les obligations seront par anticipation automatiquement exigibles en principal et en intérêt, le jour de l'avis d'admission délivré par l'autorité de marché compétente et seront 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 et à la date du règlement-livraison de l'introduction en bourse

Fin de la période de souscription : 17 juin 2015.

- (ii) décidé l'émission de 350.000 Obligations Biophytis_{2015D}. 37.500 d'entre elles ont été souscrites par 2 souscripteurs, pour un montant total de 75.000 euros. La période de souscription est close et les souscriptions ont été reçues par la Société.

Faisant une seconde fois usage de cette délégation, le Conseil d'administration réuni le 17 juin 2015 a décidé l'émission de 3.275.000 Obligations Biophytis_{2015D}. 700.000 d'entre elles ont été souscrites par 4 souscripteurs, pour un montant total de 1.400.000 euros, le prix de souscription devant être versé dans un délai maximal de 15 jours à compter de la souscription. La période de souscription est close.

Au total, 737.500 Obligations Biophytis_{2015D} ont donc été souscrites par 6 souscripteurs, pour un montant total de 1.475.000 euros, dont 75.000 euros ont été effectivement versés à la Société à la date du présent document de base.

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, lequel fera l'objet d'une mainlevée au plus tard à la date d'admission des actions aux négociations sur le marché Alternext, 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	97.277	12,90%

21.1.4. Acquisition par la Société de ses propres actions

A la date du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions en propre ou par l'intermédiaire d'un tiers pour son compte.

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 (étant rappelé que cette autorisation ne pourra être utilisée par la Société avant l'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext Paris), 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.

21.1.5. Capital potentiel

A la date du présent document de base, les titres donnant accès au capital sont les suivants:

Tableau synthétique des BSPCE/BSA

Type de titres	BSPCE 2015	BSA 2015D
Bénéficiaires	MM. Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY et René LAFONT	Titulaires d'Obligations Biophythis _{2015D}
Date de l'Assemblée Générale	22 mai 2015	27 mai 2015
Date du Conseil d'administration	NA	Attribution post introduction en bourse
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 euros	Prix de l'Offre

Parité	1 BSPCE ₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSA _{2015D} 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 l'attribution post introduction en bourse
Conditions générales d'exercice	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE ₂₀₁₅ que si, (i) une Introduction en Bourse a eu lieu avant le 22 mai 2016, (ii) à la Date d'Exercice, est salarié de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés	Les Titulaires pourront exercer les BSA _{2015D} à tout moment à compter de l'émission desdits BSA _{2015D} post introduction en bourse et dans le délai d'exercice
Nombre de titres émis/attribués	195.000	0
Nombre de bons exerçables à la date de ce jour	Aucun	Aucun
Nombre de bons exercés à la date de ce jour	Aucun	
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	195.000	500.000
Total	695.000	

Tableaux synthétiques 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 ₂₀₁₅		BSPCE ₂₀₁₅
Stanislas VEILLET	Président - Directeur Général	58.500
René LAFONT	Fondateur - salarié	58.500
Jean-Christophe MONTIGNY	Salarié	78.000
BSPCE non encore attribués	0	0
Total		195.000

Il est précisé que l'Assemblée Générale du 22 mai 2015 a émis et attribués l'ensemble des 195.000 BSPCE 2015 et qu'il n'existe pas de solde de BSPCE 2015 non encore attribué. L'ensemble des BSPCE 2015 et BSA précédemment attribué à des mandataires sociaux, salariés ou consultants est devenu caduc.

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
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
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
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

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
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
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 (<u>Option de Sur-allocation</u>).	15% de l'émission initiale*	-	26 mois
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 (<u>Programme de Rachat</u>).	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
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

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
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 l'introduction en bourse	18 mois
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 ₂₀₁₅ , d'actions gratuites (AGA ₂₀₁₅), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions (Options ₂₀₁₅), au profit de catégories de bénéficiaires ****	830 000 € pour chacune des 18 ^{ème} à 21 ^{ème} Résolutions ***	Note 2	BSA ₂₀₁₅ BSPCE ₂₀₁₅ : 18 mois AGA ₂₀₁₅ Options ₂₀₁₅ : 38 mois

* 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 des 18^{ème} à 21^{ème} Résolutions :

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 BSPCE₂₀₁₅ (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, BSPCE₂₀₁₅, 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 BSPCE₂₀₁₅ 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 des dites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE₂₀₁₅ ;
 - (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 BSPCE₂₀₁₅ 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.

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 à l'exception du pacte d'associés conclu en date du 18 juillet 2012 qui sera caduc le jour de la première cotation des actions de la Société sur Alternext Paris.

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 €
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 –	18.046 €	180.460 €	18.046	559.344	1 €	559.344 €	11 €

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
	Conversion d'obligations convertibles en actions O puis conversion en actions A							
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

Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 derniers exercices (base non diluée) :

Ce tableau présente un nombre d'actions avant la division de la valeur nominale des actions par 5 décidée par l'Assemblée générale du 22 mai 2015.

	Au 31 décembre 2014		Au 31 décembre 2013	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Fondateurs⁽¹⁾	28 500	3,78%	28 500	3,78%
Fonds Seventure Partners	186 775	24,77%	186 775	24,77%
Fonds CM-CIC	184 829	24,52%	184 829	24,52%
Sous Investisseurs Institutionnels total	371 604	49,29%	371 604	49,29%
Stanislas Veillet - Président - Directeur Général	252 000	33,42%	252 000	33,42%
H.M Conseils (2)	2 273	0,30%	2 273	0,30%
Autres actionnaires individuels	2 273	0,30%	2 273	0,30%
Metabrain Research	97 277	12,90%	97 277	12,90%
Autres titulaires de BSPCE 2015 / BSA 2015D	0	0,00%	0	0,00%
TOTAL	753 927	100%	753 927	100%

(1) Personnes physiques fondatrices qui ne sont pas mandataires sociaux

(2) 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 base 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

(I) 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.

(II) 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.

(III) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

(IV) Limitation des droits de vote

Néant.

(V) 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.

(VI) Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3.

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 précédant 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 précédant 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.

21.2.7. 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.

21.2.8. 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.

21.2.9. 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

Le 31.10.2012, la Société a conclu avec Metabrain Research (actionnaire de la Société) un contrat de mise à disposition de plateforme technique et services associés par lequel Metabrain Research permet à la Société de bénéficier d'un accès ponctuel à certains de ses équipements et installations de sorte que la Société puisse continuer ses activités de recherche et de développement. Ce contrat prévoit expressément qu'aucun droit de propriété intellectuelle ne peut être réclamé 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 mensuellement. Le contrat, initialement conclu pour une durée de un an, a été reconduit par avenants successifs et vient à expiration le 31 juillet 2015.

A son terme, ce contrat ne sera pas renouvelé, la Société et Metabrain Research ayant conclu le 5 juin 2015 un contrat de prestations de recherches 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 de prestation de recherche prendra effet automatiquement le 1^{er} août 2015 pour une durée de douze mois. Ce contrat prévoit expressément qu'aucun droit de propriété intellectuelle ne peut être réclamé 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.

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 prend 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 base.

22.1.4. Contrats d'exploitation

La Société a conclu les accords d'exploitation décrits au 11.3.2 du présent document de base.

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 ⁷³	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) ⁷⁴ 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

⁷³ 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 ⁷³	Date d'échéance	Obligations liées à l'opération
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€ /	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€ /	12.2015	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
FEDER	Subvention	Projet Maculia	17.01.2013	300.000€ Réévaluée à 284.945€	166.371€ /	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€ ⁷⁵ /	N/A	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle

⁷⁵ 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 base sont disponibles sans frais au siège social de la Société situé au 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris.

Le présent document de base 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 base.

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.

Analogue (composé)

Substances 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 rétinien.

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.

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 le 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.

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. ANNEXE

27.1. COMPTES SOCIAUX DE LA SOCIETE

Comptes sociaux pour les exercices clos au 31 décembre 2014

INSTITUT BIOPHYTIS
93230 ROMAINVILLE

BILAN ACTIF

ACTIF		Exercice N 31/12/2014 12			Exercice N-1 31/12/2013 12
		Brut	Amortissements et dépréciations (à déduire)	Net	Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISÉ	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement	2 542 827	1 492 014	1 050 813	787 427
	Concessions, Brevets et droits similaires	316 850	146 758	170 092	155 742
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques Matériel et outillage	27 953	27 953		3 550
	Autres immobilisations corporelles	40 090	35 788	4 302	5 405
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations mises en équivalence				
	Autres participations	295 000	295 000		
	Créances rattachées à des participations	580 000	580 000		
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	339		339	313
TOTAL II		3 803 059	2 577 513	1 225 546	952 436
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN COURS				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et acomptes versés sur commandes				
	CRÉANCES (3)				
	Clients et Comptes rattachés				
	Autres créances	346 032		346 032	547 678
Comptes de Régularisation	Capital souscrit - appelé, non versé				
	Valeurs mobilières de placement				
	Disponibilités	694		694	35 239
	Charges constatées d'avance (3)	205		205	187
	TOTAL III	346 930		346 930	583 104
Comptes de Régularisation	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecarts de conversion actif (VI)				
TOTAL GÉNÉRAL (I+II+III+IV+V+VI)		4 149 989	2 577 513	1 572 476	1 535 540

(1) Dont droit au bail
(2) Dont à moins d'un an
(3) Dont à plus d'un an

En Euros.

PHW EXPERTISE ET CONSEIL

BILAN PASSIF

PASSIF		Exercice N 31/12/2014 12	Exercice N-1 31/12/2013 12
CAPITAUX PROPRES	Capital (Dont versé : 753 927)	753 927	753 927
	Primes d'émission, de fusion, d'apport	4 531 610	4 531 610
	Ecart de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	5 181 793-	4 787 778-
	RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)	536 412-	394 015-
	Subventions d'investissement	496 015	374 598
	Provisions réglementées		
	TOTAL I	63 348	478 343
AUTRES FONDS PROPRES	Produit des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	239 922	247 322
	TOTAL II	239 922	247 322
PROVISIONS	Provisions pour risques	3 700	
	Provisions pour charges		
	TOTAL III	3 700	
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts auprès d'établissements de crédit	182 500	105 000
	Concours bancaires courants	15 384	
	Emprunts et dettes financières diverses	306 862	146 285
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	377 643	318 183
	Dettes fiscales et sociales	383 117	240 408
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes		
Comptes de Régularisation	Produits constatés d'avance		
	TOTAL IV	1 265 506	809 876
	Ecarts de conversion passif (V)		
	TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	1 572 476	1 535 540
(1) Dont à moins d'un an		953 586	620 140

COMPTE DE RESULTAT

	Exercice N 31/12/2014 12			Exercice N-1 31/12/2013 12
	France	Exportation	Total	
PRODUITS D'EXPLOITATION (I)				
Ventes de marchandises				
Production vendue de Biens				
Production vendue de Services	5 847		5 847	5 976
CHIFFRE D'AFFAIRES NET	5 847		5 847	5 976
Production stockée				
Production immobilisée			601 196	614 069
Subventions d'exploitation				3 335
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges			7 942	7 932
Autres produits				101
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			614 985	631 413
CHARGES D'EXPLOITATION (2)				
Achats de marchandises				
Variation de stock (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			28 691	79 716
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)				
Autres achats et charges externes *			333 616	382 946
Impôts, taxes et versements assimilés			15 257	15 822
Salaires et traitements			457 764	436 331
Charges sociales			197 683	144 369
Dotations aux amortissements et dépréciations				
Sur immobilisations : dotations aux amortissements			388 813	297 512
Sur immobilisations : dotations aux dépréciations				
Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				
Dotations aux provisions				
Autres charges			8 863	9 023
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			1 412 961	1 365 720
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			797 976	734 307
QUOTES-PARTS DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN				
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)				
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)				

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs

INSTITUT BIOPHYTIS
102 AVENUE GASTON ROUSSEL
PARC BIOCITECH
93230 ROMAINVILLE

ANNEXE DU 01/01/2014 AU 31/12/2014

PHW EXPERTISE ET CONSEIL

93 AVE ROGER SALENGRO

91600 SAVIGNY SUR ORGE

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

- REGLES ET METHODES COMPTABLES -

(Code du Commerce - Art. R. 123-196 1° et 2°; PCG Art. 831-1/1)

Principes et conventions générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que le règlement ANC 2014-03 relatif à la réécriture du plan comptable général applicable à la clôture de l'exercice.

Frais de recherche appliquée et de développement :

Les frais de recherche appliquée et de développement ont été actés en immobilisations incorporelles.

Ces dépenses ont été portées à l'actif du bilan car afférentes à des projets nettement individualisés ayant de sérieuses chances de rentabilité commerciale.

Ces immobilisations sont évaluées selon leur prix de revient par projet comprenant :

- les charges salariales du personnel chercheur,
- les frais d'études liées aux conventions de recherche avec les organismes publics ou privés,
- les consommations de matières premières diverses.

Immobilisations :

Les immobilisations sont amorties suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

- frais de brevets sur 3 à 5 ans,
- frais de recherche et développement sur 3 ans,
- logiciels et base de données sur 3 à 5 ans,
- installations générales et agencements sur 5 ans,
- matériel commercial sur 3 ans,
- matériels de bureau et informatique sur 3 ans.

Prêt participatif :

Les dettes financières liées à des emprunts auprès d'établissements de crédit comprennent le prêt participatif d'amorçage accordé en 2008 par BPI France (ex Oseo) pour un montant restant dû de 82 500 € au 31 décembre 2014.

Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

Informations générales complémentaires

Les comptes annuels présentés ont été établis conformément au principe de continuité d'exploitation.

Informations relatives au CICE

Il a été comptabilisé en déduction des frais de personnel un produit à recevoir relatif à l'application du CICE (crédit d'impôt compétitivité emploi) pour un montant de 7 379 €. La société n'a demandé aucun préfinancement au titre de ce mécanisme.

Le CICE est consacré aux investissements en recherche et développement.

- COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN -

Etat des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
Frais d'établissements et de développement TOTAL	1 941 631		601 196
Autres postes d'immobilisations incorporelles TOTAL	271 629		61 855
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	27 953		
Installations générales agencements aménagements divers	13 954		
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	23 477		2 659
TOTAL	65 384		2 659
Autres participations	858 000		17 000
Prêts, autres immobilisations financières	313		26
TOTAL	858 313		17 026
TOTAL GENERAL	3 136 958		682 736

	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine fin exercice
	Poste à Poste	Cessions		
Frais établissement et de développement TOTAL			2 542 827	2 542 827
Autres immobilisations incorporelles TOTAL		16 635	316 850	316 850
Installations techniques, Matériel et outillage industriel			27 953	27 953
Installations générales agencements aménagements divers			13 954	13 954
Matériel de bureau et informatique, Mobilier			26 135	26 135
TOTAL			68 043	68 043
Autres participations			875 000	875 000
Prêts, autres immobilisations financières			339	339
TOTAL			875 339	875 339
TOTAL GENERAL		16 635	3 803 059	3 803 059

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Frais établissement recherche développement TOTAL	1 154 204	337 809		1 492 014
Autres immobilisations incorporelles TOTAL	115 887	43 691	12 821	146 758
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	24 404	3 550		27 953
Installations générales agencements aménagements divers	10 615	2 074		12 689
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	21 411	1 688		23 099
TOTAL	56 430	7 312		63 742
TOTAL GENERAL	1 326 522	388 813	12 821	1 702 513

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires Dotations	Reprises
Frais étab.rech.développ. TOTAL	337 809				
Autres immob.incorporelles TOTAL	43 691				
Instal.techniques matériel outillage indus.	3 550				
Instal.générales agenc.aménag.divers	2 074				
Matériel de bureau informatique mobilier	1 688				
TOTAL	7 312				
TOTAL GENERAL	388 813				

Etat des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Amendes et pénalités		3 700			3 700
TOTAL		3 700			3 700

Provisions pour dépréciation	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Sur titres de participation	295 000				295 000
Sur autres immobilisations financières	563 000	17 000			580 000
TOTAL	858 000	17 000			875 000
TOTAL GENERAL	858 000	20 700			878 700
Dont dotations et reprises financières exceptionnelles		17 000			
		3 700			

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

Etat des échéances des créances et des dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	580 000	580 000	
Autres immobilisations financières	339	0	339
Impôts sur les bénéfices	153 104	153 104	
Taxe sur la valeur ajoutée	160 481	160 481	
Divers état et autres collectivités publiques	7 379	7 379	
Débiteurs divers	25 068	25 068	
Charges constatées d'avance	205	205	
TOTAL	926 575	926 236	339

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes ets crédit à 1 an maximum à l'origine	15 384	15 384		
Emprunts et dettes ets crédit à plus de 1 an à l'origine	182 500	120 833	61 667	
Emprunts et dettes financières divers	243 291	32 475	210 816	
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 assimilés	581	581		
Groupe et associés	63 571	24 134	39 437	
TOTAL	1 265 506	953 586	311 920	

Emprunts souscrits en cours d'exercice	280 000
Emprunts remboursés en cours d'exercice	29 900
Montant emprunts et dettes contractés aup.ass.pers.phys.	63 571

Composition du capital social

(Code du Commerce Art. R 123-197; PCG Art. 831-3 et 832-13)

Différentes catégories de titres	Valeurs nominales en euros	Nombre de titres			
		Au début	Créés	Remboursés	En fin
actions catégorie O	1.0000	267 000			267 000
actions catégorie P	1.0000	201 635			201 635
actions catégorie P bis	1.0000	92 147			92 147
actions catégorie P2	1.0000	175 099			175 099
actions catégorie A	1.0000	18 046			18 046

Produits à recevoir

(Code du Commerce Art. R 123-196)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	32 379
Total	32 379

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

Charges à payer

(Code du Commerce Art. R.123-196)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 834
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	38 874
Dettes fiscales et sociales	84 975
Total	126 683

Charges et produits constatés d'avance

(Code du Commerce Art. R.123-196)

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	205
Total	205

Eléments relevant de plusieurs postes au bilan

(Code du Commerce Art. R.123-181)

Postes du bilan	Montant concernant les entreprises		Montant des dettes ou créances représentées par un effet de commerce
	liées	avec lesquelles la société a un lien de participation	
Participations	295 000		
Créances rattachées à des participations	580 000		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10 247	20 248	

- ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS -

ANNEXE

Exercice du 01/01/2014 au 31/12/2014

Liste des filiales et participations

(Code du Commerce Art. L 233-15 et Art. R 123-197; PCG Art. 831-3 et 832-13)

Filiales et participations	Capitaux propres	Quote part du capital détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A. Renseignements détaillés sur les filiales et participations			
- Filiales (+50% du capital détenu)			
- INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL	14 293	92.00	
B. Renseignements globaux sur les autres filiales et participations			

ANNEXE

SOMMAIRE

page

- REGLES ET METHODES COMPTABLES

Principes et conventions générales	1
Permanence ou changement de méthodes	1
Informations générales complémentaires	2
Informations complémentaires (CICE)	2

- COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Etat des immobilisations	2
Etat des amortissements	3
Etat des provisions	3
Etat des échéances des créances et des dettes	4
Composition du capital social	4
Produits à recevoir	4
Charges à payer	5
Charges et produits constatés d'avance	5
Eléments relevant de plusieurs postes du bilan	5

- ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

Liste des filiales et participations	6
--------------------------------------	---

NA = Non Applicable NS = Non significative

Comptes sociaux pour les exercices clos au 31 décembre 2013

INSTITUT BIOPHYTIS
93230 ROMAINVILLE

BILAN ACTIF

ACTIF		Exercice N 31/12/2013 12			Exercice N-1 31/12/2012 12
		Brut	Amortissements et dépréciations (à déduire)	Net	Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISÉ	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement	1 941 631	1 154 204	787 427	375 001
	Concessions, Brevets et droits similaires	271 629	115 887	155 742	165 389
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques Matériel et outillage	27 953	24 404	3 550	8 289
	Autres immobilisations corporelles	37 431	32 026	5 405	5 259
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations mises en équivalence				
	Autres participations	295 000	295 000		
	Créances rattachées à des participations	563 000	563 000		
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	313		313	290
TOTAL II		3 136 958	2 184 522	952 436	554 229
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN COURS				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et acomptes versés sur commandes				
	CRÉANCES (3)				
	Clients et Comptes rattachés				
	Autres créances	547 678		547 678	215 475
Comptes de Régularisation	Capital souscrit - appelé, non versé				
	Valeurs mobilières de placement				
	Disponibilités	35 239		35 239	914 794
	Charges constatées d'avance (3)	187		187	1 478
	TOTAL III	583 104		583 104	1 131 747
Comptes de Régularisation	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecart de conversion actif (VI)				
TOTAL GÉNÉRAL (I+II+III+IV+V+VI)		3 720 062	2 184 522	1 535 540	1 685 975

(1) Dont droit au bail
(2) Dont à moins d'un an
(3) Dont à plus d'un an

En Euros.

PHW EXPERTISE ET CONSEIL

BILAN PASSIF

PASSIF		Exercice N 31/12/2013 12	Exercice N-1 31/12/2012 12
CAPITAUX PROPRES	Capital (Dont versé : 753 927)	753 927	753 927
	Primes d'émission, de fusion, d'apport	4 531 610	4 531 610
	Ecart de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	4 787 778-	3 830 060-
	RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)	394 015-	957 718-
AUTRES FONDS PROPRES	Subventions d'investissement	374 598	106 901
	Provisions réglementées		
	TOTAL I	478 343	604 661
	Produit des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	247 322	234 000
	TOTAL II	247 322	234 000
	Provisions pour risques		50 000
	Provisions pour charges		
DETTES (I)	TOTAL III		50 000
	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		49 500
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts auprès d'établissements de crédit	105 000	135 000
	Concours bancaires courants		
	Emprunts et dettes financières diverses	146 285	174 816
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
Comptes de Régularisation	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	318 183	192 715
	Dettes fiscales et sociales	240 408	130 997
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes		114 287
	Produits constatés d'avance		
	TOTAL IV	809 876	797 315
	Ecarts de conversion passif (V)		
	TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	1 535 540	1 685 975
(1) Dont à moins d'un an		620 140	498 809

COMPTE DE RESULTAT

	Exercice N 31/12/2013 12			Exercice N-1 31/12/2012 12	
	France	Exportation	Total		
PRODUITS D'EXPLOITATION (I)					
Ventes de marchandises					
Production vendue de Biens					
Production vendue de Services	5 976		5 976		
CHIFFRE D'AFFAIRES NET	5 976		5 976		
Production stockée					
Production immobilisée			614 069	174 278	
Subventions d'exploitation			3 335		
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges			7 932	1 983	
Autres produits			101	798	
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION (I)			631 413	177 059	
CHARGES D'EXPLOITATION (2)					
Achats de marchandises					
Variation de stock (marchandises)				8 160	
Achats de matières premières et autres approvisionnements			79 716	3 607	
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)					
Autres achats et charges externes *			382 946	323 914	
Impôts, taxes et versements assimilés			15 822	17 782	
Salaires et traitements			436 331	349 213	
Charges sociales			144 369	117 965	
Dotations aux amortissements et dépréciations					
Sur immobilisations : dotations aux amortissements			297 512	343 340	
Sur immobilisations : dotations aux dépréciations					
Sur actif circulant : dotations aux dépréciations					
Dotations aux provisions					
Autres charges			9 023		
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION (II)			1 365 720	1 163 981	
1 - RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)			734 307	986 922	
QUOTES-PARTS DE RESULTAT SUR OPERATIONS FAITES EN COMMUN					
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)					
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)					

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs

(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs

COMPTE DE RESULTAT

	Exercice N 31/12/2013 12	Exercice N-1 31/12/2012 12
PRODUITS FINANCIERS		
Produits financiers de participations (3)		
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)		
Autres intérêts et produits assimilés (3)	1 853	4 551
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges		
Différences positives de change		
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL V	1 853	4 551
CHARGES FINANCIERES		
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	21 000	180 000
Intérêts et charges assimilées (4)	18 192	28 135
Différences négatives de change		
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL VI	39 192	208 135
2. RESULTAT FINANCIER (V-VI)	37 339	203 584
3. RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I-II+III-IV+V-VI)	771 645	1 190 506
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital	60 081	45 333
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges	101 727	109 793
TOTAL VII	161 808	155 126
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		2 451
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		50 000
TOTAL VIII		52 451
4. RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)	161 808	102 675
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X)	215 822	130 114
TOTAL PRODUITS (I+III+V+VII)	795 074	336 735
TOTAL DES CHARGES (II+IV+VI+VIII+IX+X)	1 189 089	1 294 453
5. BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)	394 015	957 718

* Y compris : Redevance de crédit bail mobilier
: Redevance de crédit bail immobilier

(3) Dont produits concernant les entreprises liées

(4) Dont intérêts concernant les entreprises liées

En Euros.

PHW EXPERTISE ET CONSEIL

INSTITUT BIOPHYTIS
102 AVENUE GASTON ROUSSEL
PARC BIOCTECH
93230 ROMAINVILLE

ANNEXE DU 01/01/2013 AU 31/12/2013

PHW EXPERTISE ET CONSEIL
93 AVE ROGER SALENGRO

91600 SAVIGNY SUR ORGE

ANNEXE

Exercice du 01/01/2013 au 31/12/2013

- REGLES ET METHODES COMPTABLES -

(Code du Commerce - Art. R. 123-196 1° et 2°; PCG Art. 531-1/1)

Principes et conventions générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 120-1 et suivants du Plan Comptable Général 2005.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que des règlements CRC relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005 applicables à la clôture de l'exercice.

Frais de recherche appliquée et de développement :

Les frais de recherche appliquée et de développement ont été actés en immobilisations incorporelles.

Ces dépenses ont été portées à l'actif du bilan car afférentes à des projets nettement individualisés ayant de sérieuses chances de rentabilité commerciale.

Ces immobilisations sont évaluées selon leur prix de revient par projet comprenant :

- les charges salariales du personnel chercheur,
- les frais d'études liées aux conventions de recherche avec les organismes publics ou privés,
- les consommations de matières premières diverses.

Immobilisations :

Les immobilisations sont amorties suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

- frais de brevets sur 3 à 5 ans,
- frais de recherche et développement sur 3 ans,
- logiciels et base de données sur 3 à 5 ans,
- installations générales et agencements sur 5 ans,
- matériel commercial sur 3 ans,
- matériels de bureau et informatique sur 3 ans.

Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Informations générales complémentaires

Les comptes annuels présentés ont été établis conformément au principe de continuité d'exploitation.

ANNEXE

Exercice du 01/01/2013 au 31/12/2013

- COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN -

Etat des immobilisations

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Révaluations	Acquisitions
Frais d'établissements et de développement TOTAL	1 327 562		614 069
Autres postes d'immobilisations incorporelles TOTAL	245 503		26 127
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	27 953		
Installations générales agencements aménagements divers	12 342		1 612
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	21 315		2 162
TOTAL	61 611		3 774
Autres participations	837 000		21 000
Prêts, autres immobilisations financières	290		23
TOTAL	837 290		21 023
TOTAL GENERAL	2 471 965		664 993

	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine fin exercice
	Poste à Poste	Cessions		
Frais établissement et de développement TOTAL			1 941 631	1 941 631
Autres immobilisations incorporelles TOTAL			271 629	271 629
Installations techniques, Matériel et outillage industriel			27 953	27 953
Installations générales agencements aménagements divers			13 954	13 954
Matériel de bureau et informatique, Mobilier			23 477	23 477
TOTAL			65 384	65 384
Autres participations			858 000	858 000
Prêts, autres immobilisations financières			313	313
TOTAL			858 313	858 313
TOTAL GENERAL			3 136 958	3 136 958

Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice	Montant début d'exercice	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Frais établissement recherche développement TOTAL	900 834	253 370		1 154 204
Autres immobilisations incorporelles TOTAL	80 113	35 774		115 887
Installations techniques, Matériel et outillage industriel	19 664	4 739		24 404
Installations générales agencements aménagements divers	8 122	2 493		10 615
Matériel de bureau et informatique, Mobilier	20 276	1 135		21 411
TOTAL	48 062	8 367		56 430
TOTAL GENERAL	1 029 010	297 512		1 326 522

ANNEXE

Exercice du 01/01/2013 au 31/12/2013

Ventilation des dotations de l'exercice	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Amortissements dérogatoires	
				Dotations	Reprises
Frais étab.rech.développ. TOTAL	253 370				
Autres immob.incorporelles TOTAL	35 774				
Instal.techniques matériel outillage indus.	4 739				
Instal.général. agenc.aménag.divers	2 493				
Matériel de bureau informatique mobilier	1 135				
TOTAL	8 367				
TOTAL GENERAL	297 512				

Etat des provisions

Provisions pour risques et charges	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Litiges	50 000		50 000		
TOTAL	50 000		50 000		

Provisions pour dépréciation	Montant début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Montants utilisés	Diminutions Montants non utilisés	Montant fin d'exercice
Sur immobilisations incorporelles	51 727		51 727		
Sur titres de participation	295 000				295 000
Sur autres immobilisations financières	542 000	21 000			563 000
TOTAL	888 727	21 000	51 727		858 000
TOTAL GENERAL	938 727	21 000	101 727		858 000
Dont dotations et reprises financières exceptionnelles		21 000	101 727		

Etat des échéances des créances et des dettes

Etat des créances	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations	563 000	563 000	
Autres immobilisations financières	313	0	313
Impôts sur les bénéfices	215 822	215 822	
Taxe sur la valeur ajoutée	164 370	164 370	
Divers état et autres collectivités publiques	4 673	4 673	
Débiteurs divers	162 813	162 813	
Charges constatées d'avance	187	187	
TOTAL	1 111 178	1 110 865	313
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	21 000		

ANNEXE

Exercice du 01/01/2013 au 31/12/2013

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes ets crédit à plus de 1 an à l'origine	105 000	30 000	75 000	
Emprunts et dettes financières divers	61 311	495	60 816	
Fournisseurs et comptes rattachés	318 183	318 183		
Personnel et comptes rattachés	39 450	39 450		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	80 600	80 600		
Taxe sur la valeur ajoutée	120 358	120 358		
Groupe et associés	84 973	24 088	60 885	
TOTAL	809 876	613 175	196 701	
Emprunts remboursés en cours d'exercice	34 809			
Montant emprunts et dettes contractés aup.ass.pers.phys.	84 973			

Composition du capital social

(Code du Commerce Art. R. 123-197; PCG Art. 531-3 et 532-12)

Différentes catégories de titres	Valeurs nominales en euros	Nombre de titres			
		Au début	Créés	Remboursés	En fin
actions catégorie O	1.0000	267 000			267 000
actions catégorie P	1.0000	201 635			201 635
actions catégorie P bis	1.0000	92 147			92 147
actions catégorie P2	1.0000	175 099			175 099
actions catégorie A	1.0000	18 046			18 046

Produits à recevoir

(Code du Commerce Art. R. 123-196)

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant
Autres créances	167 486
Total	167 486

Charges à payer

(Code du Commerce Art. R. 123-196)

Montant des charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Montant
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	495
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	43 657
Dettes fiscales et sociales	59 779
Total	103 931

Charges et produits constatés d'avance

(Code du Commerce Art. R. 123-196)

Charges constatées d'avance	Montant
Charges d'exploitation	187
Total	187

ANNEXE

Exercice du 01/01/2013 au 31/12/2013

Eléments relevant de plusieurs postes au bilan

(Code du Commerce Art. R. 123-181)

Postes du bilan	Montant concernant les entreprises		Montant des dettes ou créances représentées par un effet de commerce
	liées	avec lesquelles la société a un lien de participation	
Participations	295 000		
Créances rattachées à des participations	563 000		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10 247	69 521	

- ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS -

Liste des filiales et participations

(Code du Commerce Art. L 233-15 et Art. R. 123-197; PCG Art. 531-3 et 532-12)

Filiales et participations	Capitaux propres	Quote part du capital détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A. Renseignements détaillés sur les filiales et participations			
- Filiales (+50% du capital détenu)			
- INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL	18 247	92.00	32 378
B. Renseignements globaux sur les autres filiales et participations			

ANNEXE

SOMMAIRE

page

- REGLES ET METHODES COMPTABLES

Principes et conventions générales	1
Permanence ou changement de méthodes	1
Informations générales complémentaires	1

- COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Etat des immobilisations	2
Etat des amortissements	2
Etat des provisions	3
Etat des échéances des créances et des dettes	3
Composition du capital social	4
Produits à recevoir	4
Charges à payer	4
Charges et produits constatés d'avance	4
Eléments relevant de plusieurs postes du bilan	5

- ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

Liste des filiales et participations	5
--------------------------------------	---

NA = Non Applicable NS = Non significative

27.2. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux pour les exercices clos au 31 décembre 2014

JEAN-PIERRE RODET

expert comptable

inscrit à l'ordre de la région Paris Ile de France

commissaire aux comptes

inscrit près de la cour d'appel de Versailles

SAS INSTITUT BIOPHYTIS
14 AV DE L'OPERA
75001 PARIS

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

Comptes Annuels
Exercice clos le 31/12/2014

Mesdames et Messieurs,

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 31/12/2014, sur :

- Le contrôle des comptes annuels de votre société, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- La justification de nos appréciations
- Les vérifications spécifiques et informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre président.

Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I- Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes de la profession ; 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 examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble.

16 place Saint LOUIS 92380 GARCHES
SIRET 35388762300026 APE 741C

tel 0147 01 05 32 fax 0147 01 12 50
email jean.pierre.rodet@libertysurf.fr

Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci après:

Comme il est clairement explicité dans l'annexe, les comptes ont été établis selon le principe de continuité de l'exploitation.

Or la société traverse une phase délicate et doit impérativement trouver un complément de financement pour pouvoir poursuivre ses travaux de recherche .Dans ce contexte difficile , nous pensons donc qu'il existe une incertitude quand à la continuité de l'exploitation .

Sous cette réserve nous certifions que les comptes annuels sont 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 votre société à la fin de cet exercice.

II Justification des appréciations

En applications des dispositions de l'article 225-223 alinéa 1 du Code du Commerce relatives à la justification de mes appréciations , introduites par la loi de sécurité financière du 1 er août 2003 , je vous informe avoir orienté mes contrôles plus particulièrement sur la vérification de la comptabilisation et traitements des subventions et frais de recherches ainsi que des crédits d'impôts attachés.

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.

III- Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes de la profession, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

À l'exception de l'incidence des faits exposés dans la première partie de ce rapport 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 de votre gérance 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 aux prises de participation et de contrôle vous ont été communiquées dans le rapport de gestion .

fait à Garches

Le 22 Février 2015

Jean-Pierre RODET

Expert comptable

Commissaire aux Comptes

Membre de la Compagnie de Versailles

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux pour les exercices clos au 31 décembre 2013

JEAN-PIERRE RODET

expert comptable

inscrit à l'ordre de la région Paris Ile de France

commissaire aux comptes

inscrit près de la cour d'appel de Versailles

SAS INSTITUT BIOPHYTIS
14 AV DE L'OPERA
75001 PARIS

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

Comptes Annuels
Exercice clos le 31/12/2013

Mesdames et Messieurs,

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 31/12/2013, sur :

- Le contrôle des comptes annuels de votre société, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- La justification de nos appréciations
- Les vérifications spécifiques et informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre président.

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 de la profession ; 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 examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble.

59 rue du Docteur DEBAT 92380 GARCHES
SIRET 35388762300026 APE 741C

tel 0147 01 05 32 fax 0147 01 12 50
email jean.pierre.rodet@libertysurf.fr

Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci après:

Comme il est clairement explicité dans l'annexe, les comptes ont été établis selon le principe de continuité de l'exploitation.

Or la société traverse une phase délicate et doit impérativement trouver un complément de financement pour pouvoir poursuivre ses travaux de recherche .Dans ce contexte difficile elle a fait nommé un mandataire AD HOC afin de préserver ses intérêts , nous pensons donc qu'il existe une incertitude quand à la continuité de l'exploitation .

Sous cette réserve nous certifions que les comptes annuels sont 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 votre société à la fin de cet exercice.

II Justification des appréciations

En applications des dispositions de l'article 225-223 alinéa 1 du Code du Commerce relatives à la justification de mes appréciations , introduites par la loi de sécurité financière du 1^{er} août 2003 , je vous informe avoir orienté mes contrôles plus particulièrement sur la vérification de la comptabilisation et traitements des subventions et frais de recherches ainsi que des crédits d'impôts attachés.

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.

III- Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes de la profession, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

À l'exception de l'incidence des faits exposés dans la première partie de ce rapport 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 de votre gérance 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 aux prises de participation et de contrôle vous ont été communiquées dans le rapport de gestion .

fait à Garches

Le 16 mars 2014

Jean-Pierre RODET

Expert comptable

Commissaire aux Comptes

Membre de la Compagnie de Versailles