



Valbiotis
SA au capital de 973 753,40 €
Siège social : 12F rue Paul Vatine – ZI des Quatre Chevaliers, 17 180 Périgny
RCS La Rochelle 800 297 194

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé le 19 mai 2022 auprès de l'AMF (Autorité des marchés financiers), en sa qualité d'autorité compétente au titre du Règlement (UE) n°2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement. Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux titres financiers et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

Incorporation par référence

En application de l'article 19 du Règlement (UE) 2017/1129 du 14 juin 2017, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le présent Document d'Enregistrement Universel :

- Les comptes individuels établis selon le référentiel IFRS et le rapport du commissaire aux comptes correspondant de l'exercice clos au 31 décembre 2020 figurant respectivement aux pages 147 à 189 et en pages 190 à 192 du Document d'Enregistrement Universel approuvé par l'AMF en date du 27 juillet 2021 sous le n° R.21-039 (https://www.valbiotis.com/wp-content/uploads/2021/07/2021-07-27_VALBIOTIS-URD-R21-039.pdf) ;
- Les comptes individuels établis selon les principes comptables généralement admis en France et le rapport du commissaire aux comptes correspondant de l'exercice clos au 31 décembre 2020 figurant respectivement aux pages 205 à 229 et en pages 230 à 233 du Document d'Enregistrement Universel approuvé par l'AMF en date du 27 juillet 2021 sous le n° R.21-039 (https://www.valbiotis.com/wp-content/uploads/2021/07/2021-07-27_VALBIOTIS-URD-R21-039.pdf) ;
- Les comptes individuels établis selon le référentiel IFRS et le rapport du commissaire aux comptes correspondant de l'exercice clos au 31 décembre 2019 figurant respectivement aux pages 147 à 187 et en pages 188 à 189 du Document d'Enregistrement Universel approuvé par l'AMF en date du 31 juillet 2020 sous le n° R.20-018 (https://www.valbiotis.com/wp-content/uploads/2021/03/2020-07-21_VALBIOTIS-URD-R.20-018.pdf) ;

- Les comptes individuels établis selon les principes comptables généralement admis en France et le rapport du commissaire aux comptes correspondant de l'exercice clos au 31 décembre 2019 figurant respectivement aux pages 207 à 228 et en pages 229 à 232 du Document d'Enregistrement Universel approuvé par l'AMF en date du 31 juillet 2020 sous le n° R.20-018 (https://www.valbiotis.com/wp-content/uploads/2021/03/2020-07-21_VALBIOTIS-URD-R.20-018.pdf) ;

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site de l'AMF (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.valbiotis.com).

REMARQUES GÉNÉRALES

Le présent Document d'Enregistrement Universel (ci-après le « Document »), établi selon les annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) N°2019/980 du 14 mars 2019, décrit la Société telle qu'elle existe à la date d'approbation de ce Document d'Enregistrement Universel.

Dans le présent Document d'Enregistrement Universel :

- L'expression la « Société » désigne la société Valbiotis SA ;

Le Rapport financier annuel 2021 a été publié et déposé le 15 mars 2022 : il est précisé que le présent Document reprend et fournit sur certains sujets des informations actualisées par rapport à celles fournies dans le Rapport financier annuel et dans le rapport de gestion 2021 approuvé par l'assemblée générale des actionnaires du 5 mai 2022 (notamment en ce qui concerne les activités, la stratégie, les avancées des produits, le vote par l'assemblée générale mixte du 5 mai 2022 des résolutions, l'augmentation de capital d'avril 2021 qui a eu des incidences sur la géographie du capital, etc.).

Informations prospectives

Le Document d'Enregistrement Universel contient des indications sur les perspectives et la stratégie de développement de Valbiotis. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou expression similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, des hypothèses et des estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement technologique, économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du Document d'Enregistrement Universel et contiennent des données relatives aux intentions, aux estimations et aux objectifs de Valbiotis concernant, notamment les marchés, les produits, la stratégie, le déploiement commercial, la croissance, les résultats, la situation financière et la trésorerie de la Société. Les informations prospectives mentionnées dans le Document d'Enregistrement Universel sont données uniquement à la date d'approbation du Document d'Enregistrement Universel. Sauf obligation légale ou réglementaire qui s'appliquerait (notamment le règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché), la Société ne prend aucun engagement de publier des mises à jour des informations prospectives contenues dans le Document d'Enregistrement Universel afin de refléter tout changement affectant ses objectifs ou les événements, conditions ou

circonstances sur lesquels sont fondées les informations prospectives contenues dans le Document d'Enregistrement Universel. La Société opère dans un environnement caractérisé par une concurrence forte et de permanentes évolutions. Elle peut donc ne pas être en mesure d'anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'Enregistrement Universel contient, notamment en section 5 « *Aperçu des activités* », des informations relatives à l'activité menée par Valbiotis et à sa position concurrentielle. Certaines informations contenues dans le Document d'Enregistrement Universel sont des informations publiquement disponibles que la Société considère comme fiables mais qui n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant. La Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les segments d'activités obtiendrait les mêmes résultats. Compte-tenu d'un environnement concurrentiel particulièrement actif, il est possible que ces informations s'avèrent erronées ou ne soient plus à jour. L'activité de Valbiotis pourrait en conséquence évoluer de manière différente de celle décrite dans le Document d'Enregistrement Universel. La Société ne prend aucun engagement de publier des mises à jour de ces informations, excepté dans le cadre de toute obligation législative ou réglementaire qui lui serait applicable, et notamment le règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché.

Informations sur les données chiffrées de l'exercice 2021

Suite à la création au cours du premier semestre 2021 d'une filiale au Canada, Valbiotis Canada Inc., pour laquelle Valbiotis détient 100% du capital social et des droits de vote, il a été décidé par la Société de présenter des états financiers combinés selon les normes IFRS à compter de l'exercice 2021.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits en section 3 « *Facteurs de risques* » du Document d'Enregistrement Universel avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable sur les activités, les résultats, la situation financière ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société à la date du Document d'Enregistrement Universel, pourraient également avoir un effet défavorable.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données exprimées en milliers ou en millions) et pourcentages présentés dans le Document d'Enregistrement Universel ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le Document d'Enregistrement Universel peuvent légèrement différer de ceux qui auraient été obtenus en additionnant les valeurs exactes (non arrondies) de ces données chiffrées.

TABLE DES MATIÈRES

1.	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE	7
1.1	PERSONNE RESPONSABLE DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL.....	7
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	7
1.3	DÉCLARATION OU RAPPORTS D'EXPERTS.....	7
1.4	ATTESTATION RELATIVE AUX INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS.....	7
1.5	APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	7
2.	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....	8
2.1	COMMISSAIRE AUX COMPTES.....	8
3.	FACTEURS DE RISQUES	9
3.1	RISQUES IMPORTANTS PROPRES À L'ÉMETTEUR	10
4.	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR.....	20
4.1	RAISON SOCIALE	20
4.2	LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE LA SOCIÉTÉ, CODE LEI	20
4.3	DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE	20
4.4	SIÈGE SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ, FORME JURIDIQUE, LÉGISLATION RÉGISSANT SES ACTIVITÉS	20
5.	APERÇU DES ACTIVITÉS	21
5.1	PRINCIPALES ACTIVITÉS.....	24
5.2	PRINCIPAUX MARCHÉS.....	36
5.3	ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE L'ÉMETTEUR.....	51
5.4	STRATÉGIE ET OBJECTIFS	57
5.5	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET NOMS DE DOMAINE	65
5.6	POSITION CONCURRENTIELLE	80
5.7	INVESTISSEMENTS.....	80
6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	83
6.1	ORGANIGRAMME	83
6.2	DÉPENDANCE VIS-À-VIS D'AUTRES INTÉRÊTS DU GROUPE	85
7.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	86
7.1	SITUATION FINANCIÈRE	86
7.2	RÉSULTAT D'EXPLOITATION.....	88
8.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....	94
8.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'ÉMETTEUR	94
8.2	FLUX DE TRÉSORERIE	95
8.3	BESOINS DE FINANCEMENT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	97
8.4	RESTRICTION À L'USAGE DES CAPITAUX	101

8.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES.....	101
9.	ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE.....	102
9.1	UNE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE COMPLEXE	102
9.2	UNE RÉGLEMENTATION AUX ÉTATS-UNIS SIMILAIRE A LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE	104
10.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	109
10.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	109
10.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU ÉVÈNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ.....	109
11.	PRÉVISION OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE.....	110
12.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE.....	111
12.1	DIRECTOIRE ET CONSEIL DE SURVEILLANCE	111
12.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS.....	117
13.	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	118
13.1	MONTANTS DES RÉMUNÉRATIONS VERSÉES ET AVANTAGES EN NATURE OCTROYÉS PAR L'ÉMETTEUR AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE.....	119
13.2	SOMMES PROVISIONNÉES OU CONSTATÉES PAR L'ÉMETTEUR AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES DU MÊME ORDRE AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	132
14.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	133
14.1	DATES DE MANDAT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	133
14.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES DIRIGEANTS ET/OU MANDATAIRES ET LA SOCIÉTÉ.....	133
14.3	COMITÉS D'AUDIT ET DE RÉMUNÉRATION	134
14.4	DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	136
14.5	ENJEUX EN MATIÈRE DE RESPONSABILITÉ SOCIÉTALE DES ENTREPRISES.....	140
15.	SALARIÉS.....	142
15.1	NOMBRE DE SALARIÉS, RÉPARTITION PAR CATÉGORIE D'ACTIVITÉ ET PAR SITE.....	142
15.2	PARTICIPATION ET STOCK OPTIONS.....	142
15.3	CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	146
16.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	147
16.1	RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	147
16.2	DROIT DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	149
16.3	CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ. NATURE DE CE CONTRÔLE ET MESURES PRISES EN VUE D'ÉVITER QU'IL NE SOIT EXERCÉ DE MANIÈRE ABUSIVE.....	149
16.4	ACCORD CONNU DE L'ÉMETTEUR DONT LA MISE EN ŒUVRE POURRAIT, À UNE DATE ULTÉRIEURE, ENTRAÎNER OU EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE	149
17.	TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIÉES	150
18.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR.....	151
18.1	INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES	152

18.2	INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES.....	191
18.3	AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIÈRES ANNUELLES	192
18.4	INFORMATIONS FINANCIÈRES PRO FORMA	193
18.5	POLITIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES.....	193
18.6	PROCÉDURE JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	193
18.7	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE DE L'ÉMETTEUR.....	193
19.	INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES.....	194
19.1	CAPITAL SOCIAL.....	194
19.2	ACTES CONSTITUTIFS ET STATUTS	199
20.	CONTRATS IMPORTANTS.....	204
20.1	ACCORDS DE PARTENARIAT COMMERCIAL.....	204
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES.....	205
22.	AUTRES ÉLÉMENTS.....	206
22.1	COMPTES ANNUELS DE VALBIOTIS SA POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021 ÉTABLIS SELON LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT ADMIS EN FRANCE.....	206
22.2	RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021	233
22.3	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES.....	237

1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE

1.1 PERSONNE RESPONSABLE DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Monsieur Sébastien PELTIER, Président du Directoire de Valbiotis.

Siège social : Valbiotis – 12F rue Paul Vatin – 17 180 Périgny

Téléphone : 05.46.28.62.58

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

« J'atteste que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement Universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée. »

Le 15 mai 2022
Sébastien PELTIER
Président du Directoire

1.3 DÉCLARATION OU RAPPORTS D'EXPERTS

Néant.

1.4 ATTESTATION RELATIVE AUX INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS

Néant.

1.5 APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

La Société ayant fait approuver par l'AMF un document de référence au moins deux exercices financiers de suite, le présent document d'enregistrement universel a été déposé sans approbation préalable de l'AMF, conformément à l'article 9.3 du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement Européen et du Conseil du 14 juin 2017. Il peut cependant être revu a posteriori par l'Autorité des marchés financiers, autorité compétente, lorsque cette dernière l'estime nécessaire.

2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRE AUX COMPTES

TITULAIRE

Deloitte & Associés représenté par Monsieur Benoît PIMONT

6 place de la Pyramide – 92908 Paris La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : nomination lors des décisions de l'Assemblée Générale du 16 décembre 2016

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de son renouvellement (décisions de l'assemblée générale mixte du 05 mai 2022)

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2027.

RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Sébastien PELTIER Président du Directoire 12F rue Paul Vatiné – ZI des Quatre Chevaliers, 17180 Périgny Téléphone : 05 46 28 62 58 Adresse électronique : sebastien.peltier@valbiotis.com	Monsieur Jocelyn PINEAU Directeur Administratif et Financier – Membre du Directoire 12F rue Paul Vatiné – ZI des Quatre Chevaliers, 17180 Périgny Téléphone : 05 46 28 62 58 Adresse électronique : jocelyn.pineau@valbiotis.com
---	--

3. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sa capacité à réaliser ses objectifs. À la date d'approbation du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas connaissance d'autres risques significatifs que ceux présentés dans le présent chapitre.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée par la Société, à la date d'approbation du présent Document d'Enregistrement Universel, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent exister ou pourraient devenir des facteurs importants susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Dans chaque catégorie de risques ci-dessous, les facteurs de risques sont présentés par ordre d'importance décroissante selon l'appréciation de la Société au jour de l'approbation du présent Document. La survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est donc susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur.

Pour répondre au besoin de surveillance et de pilotage des risques inhérents à son activité, Valbiotis s'est attachée depuis son introduction en bourse à mettre en place un dispositif de gestion des risques devenu effectif au 1^{er} trimestre 2019.

Dans le cadre des bonnes pratiques en matière de gouvernance, un Comité d'audit a été instauré en février 2018. Ce Comité en lien étroit avec la Direction Financière et le Département Assurance Qualité a ainsi validé une première cartographie des risques établie par la Société au 1^{er} trimestre 2019 présentée au Conseil de Surveillance et qui fait l'objet d'une mise à jour biannuelle.

L'objectif poursuivi est de s'assurer que le dispositif mis en place permette non seulement d'identifier les risques mais également de mettre en place des mesures pour les prévenir dans la mesure du possible. Il contribue également au respect des normes et de la réglementation, à la maîtrise des activités, à l'efficacité des opérations et du Système de Management de la Qualité, et à l'utilisation efficiente des ressources de la Société. Toutefois, la Société ne peut fournir une garantie absolue que ces objectifs seront atteints, ni que les risques d'erreurs ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

Principes d'établissement de la cartographie des risques

La mise à jour de la cartographie des risques réalisée en mars 2022 a permis d'identifier un nombre total de 79 risques, classés selon 3 niveaux de criticité, appréciés après prise en compte des mesures prises pour gérer ces risques :

- Élevé : criticité entre 15 et 25 ;
- Moyen : criticité entre 8 et 12 ;
- Faible : criticité entre 1 et 6.

Le niveau de criticité est calculé en fonction d'une double approche combinant :

- L'impact potentiel sur les opérations de la Société (notation de 1 à 5 par ordre croissant d'impact) ;
- La probabilité de survenance (notation de 1 à 5 en fonction d'un taux de probabilité croissante).

Parmi les 79 risques identifiés en mars 2022, la Société présente dans ce document les 24 risques significatifs répartis en cinq catégories au sein desquelles les risques les plus significatifs sont présentés en premier, chacune d'entre elles faisant l'objet d'un tableau synthétique présenté ci-après :

- Risques liés à l'activité ;
- Risques financiers ;
- Risques liés à l'écosystème ;
- Risques liés à l'organisation ;
- Risques juridiques et réglementaires.

3.1 RISQUES IMPORTANTS PROPRES À L'ÉMETTEUR

• RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ

L'efficacité clinique de 3 des 4 produits du pipeline de la Société reste à démontrer, pour chaque indication visée (Criticité 16)		
Nature du risque	Impacts potentiels	Principaux dispositifs de maîtrise
• La Société pourrait ne pas être en capacité de démontrer une preuve de concept (POC) concernant l'efficacité de chacun des produits du pipeline de la Société (TOTUM•070, TOTUM•854, et TOTUM•448), dans chacune des indications visées	• Revue à la baisse des ambitions de développement de la Société • Impact sur le futur chiffre d'affaires, la capacité à devenir rentable, l'horizon et le niveau de rentabilité	• Expérience acquise pour TOTUM•63, avec une première POC démontrée en 2019, et la signature en février 2020 d'un partenariat stratégique global avec Nestlé Heath Science (NHS) • Adaptation du plan de développement préclinique et clinique • Diversification du pipeline avec les activités en discovery
La Société ne peut garantir la réussite commerciale de ses produits (Criticité 12)		
• La perception des bénéfices produits pourrait être jugée insuffisante par les prescripteurs et/ou les consommateurs • La perception du prix de vente pourrait être jugée trop élevée • Risque de perception d'un manque de facilité d'utilisation du produit	• Difficulté à pénétrer le marché et à fidéliser les prescripteurs/consommateurs • Difficulté à nouer de nouveaux partenariats commerciaux • Revue à la baisse du rythme de développement envisagé • Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires et le niveau de rentabilité future	• Signature en février 2020 d'un partenariat stratégique global avec NHS, pour la commercialisation de TOTUM•63 • Recrutement d'un Directeur des Opérations Marketing et Commerciales expérimenté en juin 2021, et renforcement des compétences internes (manufacturing et développement galénique) • Actions de communications vis-à-vis des prescripteurs et consommateurs • Politique de relations publiques afin d'obtenir le soutien des leaders d'opinion dans leurs domaines d'activité • Optimisation du coût de revient des produits afin d'optimiser le prix de vente

		Développement de nouvelles formes galéniques
La Société développe des produits de santé pour lesquels elle a pour ambition d'obtenir une allégation de santé de la part des autorités compétentes en Europe et aux États-Unis (Criticité 9)		
- La Société pourrait ne pas obtenir l'allégation de santé (refus de la part des autorités compétentes au regard des résultats cliniques obtenus) - Les délais dans l'obtention de l'allégation, suite à des demandes d'études complémentaires de la part de certaines autorités compétentes pourraient être plus longs que prévus.	- Nécessité de fonds complémentaires susceptibles de générer une dilution supplémentaire des actionnaires - Remise en cause de la stratégie de la Société et de ses perspectives de développement - Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	- Parfaite connaissance du processus d'allégation - Adaptation des processus de développement avec standards élevés - Échanges avec les autorités réglementaires - Possibilité de mettre sur le marché les produits de la Société avant l'obtention de l'allégation santé, dès lors que leur POC est démontrée
Les demandes d'allégations auprès des autorités compétentes en Europe et aux États-Unis nécessitent la réalisation préalable d'essais précliniques et cliniques (Criticité 9 à 16)		
- Les résultats peuvent être incertains à toutes les phases du programme (résultats précliniques non-concluants ou non-transposables chez l'Homme, critères non atteints lors des essais cliniques) - La durée du développement clinique pourrait être plus long que prévu (difficultés de recrutement, évolution de la réglementation) - Les besoins budgétaires pourraient être supérieurs à ceux anticipés pour finaliser le programme clinique (ouverture de centres de recrutements complémentaires, etc.)	- Retard sur le programme clinique et l'obtention des allégations - Nécessité de fonds complémentaires susceptibles de générer une dilution supplémentaire des actionnaires - Remise en cause de la stratégie de la Société et de son potentiel de développement - Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	- Utilisation dans les phases précliniques de modèles prédictifs afin de diminuer le risque de transposition chez l'Homme - Appui du Conseil scientifique, de Contract Research Organizations et de statisticiens qualifiés pour le design des essais cliniques (définition des critères principaux et secondaires, taille des effectifs afin d'avoir une puissance suffisante, sélection des centres, etc.) - Réalisation d'études de faisabilité préalables à la mise en place des essais cliniques, suivi de l'évolution des recrutements et mise en place de plan d'actions ciblés. - Développement préclinique et clinique de plusieurs produits en parallèle afin de diminuer le risque de dépendance à un seul produit
Risque juridique lié au partenariat stratégique avec Nestlé Health Science (Criticité 10)		
Risque d'incapacité de la Société ou de Nestlé Health Science à remplir ses obligations contractuelles	- Résolution du contrat - Risques de contentieux - Remise en cause de la poursuite des activités - Impact défavorable sur les résultats et la situation financière	Mise en place d'un comité de pilotage conjoint aux deux sociétés afin de superviser le développement clinique, les questions réglementaires,

		l'approvisionnement et la commercialisation • Sensibilisation du personnel concerné de la Société aux obligations contractuelles • Suivi en interne des différentes actions à mettre en place et tout au long de la relation contractuelle pour remplir nos obligations contractuelles
--	--	--

• RISQUES FINANCIERS

La Société bénéficie de divers dispositifs fiscaux et financements publics (Criticité 10 à 12)		
Nature du risque	Impacts potentiels	Principaux dispositifs de maîtrise
• Risques liés au Crédit Impôt Recherche (CIR) : remise en cause de ce dispositif ou contrôle a posteriori sur les montants déjà encaissés • Obtention d'avances publiques (aides remboursables)	• La perte du bénéfice du CIR imposerait à la Société de trouver des financements alternatifs, susceptibles d'être dilutifs • En cas de contestation par l'administration fiscale de créances de CIR passées, la Société pourrait être contrainte de rembourser toute ou partie des sommes encaissées ce qui viendrait peser sur son risque de liquidité • Incapacité d'imputer les déficits fiscaux sur les résultats futurs en cas de non-pérennisation de cette opportunité fiscale • En cas de non-respect de conditions contractuelles de ces aides, risque de devoir rembourser des sommes encaissées de façon anticipée. Cela pourrait contraindre la Société à trouver des financements alternatifs	• Mise en place de procédure/système interne d'enregistrement et de suivi des activités éligibles au CIR • Accompagnement par un cabinet spécialisé pour valider le montant annuel du CIR, et rédaction du dossier de justification par ce cabinet. • Respect des obligations contractuelles liées aux aides obtenues (Reporting semestriel sur chaque dossier, mise en place d'une comptabilité analytique, échanges réguliers notamment avec les interlocuteurs de BPI pour les tenir informés de l'avancée des programmes)
Risque de dilution (Criticité 8)		
• Exercice des BSA et BSPCE octroyés par la Société aux membres du Conseil de Surveillance, du Directoire et aux collaborateurs de la Société	• Risques de dilution supplémentaire en cas de nouvelles émissions et/ou attributions d'actions et/ou de titres donnant accès au capital	• Émission annuelle de nouveaux instruments dilutifs limités à 5% du nombre d'actions en circulation à la date de l'émission
La Société a signé un contrat de partenariat avec Nestlé Health Sciences incluant un paiement initial, des paiements d'étapes et des royalties sur les ventes (Criticité 6)		
• Risque lié à une évolution défavorable de la parité Francs Suisse / Euros	• Paiements perçus inférieurs aux estimations intégrées	• Mise en place d'une couverture de change

	dans les budgets prévisionnels de la Société Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	
--	--	--

• RISQUES LIÉS À L'ÉCOSYSTÈME

Existence sur le marché d'un nombre important de produits, du fait d'une grande latitude offerte par la réglementation applicable (Criticité 12)

Nature du risque	Impacts potentiels	Principaux dispositifs de maîtrise
- Visibilité réduite pour les futurs produits de la Société - Difficulté potentielle à mettre en valeur les allégations santé obtenues par rapport à des produits sans allégation (ou avec des allégations génériques) mais présents sur le marché depuis des années	- Pénétration de marché plus lente que prévue - Revue à la baisse du rythme de développement envisagé - Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires et sur les résultats	- Choix du processus d'obtention d'une allégation santé portant sur une efficacité démontrée du produit - Signature en février 2020 d'un partenariat stratégique global avec NHS, pour la commercialisation de TOTUM•63 - Recrutement d'un Directeur des Opérations Marketing et Commerciales expérimenté en juin 2021 - Stratégie de communication marketing produit

Existence de risques sanitaires majeurs pouvant impacter la Société et ses salariés (Criticité 9)

Risque lié à une crise sanitaire globale et grave (ex : pandémie du COVID-19)	- Impact sur la santé des salariés de la Société - Impact sur les activités de la Société (ralentissement ou arrêt de certaines activités, retard dans les programmes de développement) - Impact sur les activités des sous-traitants et des fournisseurs de la Société - Impact sur l'horizon et le niveau de rentabilité de la Société	Mise en place et activation d'une cellule de crise et d'un plan de continuité d'activité (PCA), avec des actions de prévention et d'organisation des activités
---	---	--

Existence de nouveaux risques géopolitiques pouvant impacter les activités de la Société

Risque lié à la complication du contexte géopolitique (ex : conflit opposant la Russie à l'Ukraine)	- Impact sur les activités de la Société si le conflit s'étend aux zones concernées par ses activités - Impact sur l'approvisionnement et/ou les prix de certaines matières	- Vigilance apportée à la localisation des sous-traitants critiques (CROs et CMOs), lors de leur sélection - Identification de sous-traitants alternatifs - Possibilité d'activation d'une cellule de crise et d'un plan de continuité d'activité.
---	--	--

Existence de nombreux acteurs aux moyens financiers très importants (Criticité 6 à 9)

• Risque de développement de produits concurrents sur tout ou partie des programmes développés par la Société • Risque de lancement commercial d'un produit concurrent bénéficiant d'une allégation santé avant la Société	• Positionnement concurrentiel fragilisé • Difficulté accrue à pénétrer le marché • Revue à la baisse du rythme de développement envisagé • Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires et sur les résultats	• Stratégie de recherche de partenaires commerciaux à même de commercialiser les produits de la Société • Signature en février 2020 d'un partenariat stratégique global avec NHS, pour la commercialisation de TOTUM•63 • Veille concurrentielle, stratégie de communication marketing produit et de Propriété intellectuelle
---	--	---

• RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

Dépendance vis-à-vis de partenaires CMO (Contract Manufacturing Organization) en charge de réaliser les lots cliniques et/ou les lots industriels en vue de leur commercialisation (Criticité 10 à 15)

Nature du risque	Impacts potentiels	Principaux dispositifs de maîtrise
• Incapacité du CMO à accompagner la montée en puissance commerciale (notamment pour l'approvisionnement de NHS en TOTUM•63) • Non-respect des engagements contractuels : défaillances, retard, arrêts d'exploitation, non-respect des normes réglementaires, du niveau de qualité attendu, des spécifications produits	• Défaut d'approvisionnement impactant les programmes de développement et/ou la mise à disposition des produits pour leur commercialisation • Difficultés à répondre aux clauses contractuelles, et à fournir à ses partenaires, ses produits à temps et/ou de manière compétitive • Retard pris sur le programme de développement clinique et sur l'horizon d'obtention d'allégations santé et de commercialisation • Révision à la baisse du rythme de développement envisagé par la Société • Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	• Sélection de CMO connus/réputés, opérant en conformité avec les exigences réglementaires et le niveau de qualité attendu • Recrutement en 2022 d'un Responsable des opérations industrielles, et existence d'un Service « Approvisionnement » interne pour gérer les relations avec les CMO • Signature de Contrat/Quality Agreement avec les CMO • Programme Assurance Qualité interne, incluant la qualification et le suivi des sous-traitants, et des audits réguliers pour assurer la qualité des produits • Identification de CMO secondaires capable de répondre aux spécifications internes • Définition de spécifications et de procédés industriels détaillés, afin de faciliter la transposition et la revalidation par un autre prestataire si nécessaire

Risques relatifs aux approvisionnements en matières végétales et extraits végétaux entrant dans la fabrication des produits (Criticité 10 à 15)

• Des difficultés ou interruption d'approvisionnement pour certaines matières premières végétales pourraient apparaître (notamment pour l'approvisionnement de NHS en TOTUM•63)	• Délais dans la fabrication et la commercialisation des produits de la Société • Difficultés à remplir les obligations contractuelles ou à signer des contrats avec	• Recrutement en 2022 d'un Responsable des opérations industrielles, et existence d'un service « Approvisionnement » interne pour gérer les relations avec les fournisseurs
---	---	---

• Difficultés ou interruption d'approvisionnement potentielles pour certains extraits végétaux (dont par exemple l'approvisionnement de Nestlé)	- des partenaires commerciaux de 1^{er} plan • Retard voire arrêt des essais cliniques et études précliniques de la Société • Revue à la baisse du rythme de développement de la Société • Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	• Anticipation des besoins et des risques liés à l'approvisionnement • Recherche, identification et qualification de fournisseurs alternatifs de matières premières et d'extraits végétaux, capables de répondre aux besoins et aux spécifications internes • Développement et structuration d'une filière spécifique pour certaines matières végétales
Dépendance vis-à-vis de partenaires CRO (Contract Research Organization) en charge de certains essais précliniques et l'intégralité des études cliniques (Criticité 8 à 15)		
• Non-respect des engagements contractuels : défaillances, retard, arrêts d'exploitation • Incapacité à maintenir les autorisations réglementaires • Non-respect des normes réglementaires, Bonnes Pratiques Cliniques et du niveau de qualité attendu	• Nécessité de trouver de nouveaux partenaires avec des implications négatives notamment en termes de retard par rapport au plan de marche, de conditions financières susceptibles d'être défavorables à la Société • Retard pris sur le programme de développement clinique et sur l'horizon d'obtention d'allégations santé et de commercialisation • Révision à la baisse du rythme de développement envisagé par la Société • Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires, l'horizon et le niveau de rentabilité future	• Internalisation de la majorité des essais précliniques, sur la plateforme R&D préclinique à Riom • Pour les essais cliniques, sélection de CRO connus/réputés, opérant en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques • Mise en place de contrats cadres avec les CROs • Services précliniques et cliniques internes pour gérer les relations avec les CRO, avec un renforcement de l'équipe clinique en 2021 (Recrutement d'un Responsable des Opérations Cliniques et d'un Clinical Scientist) • Programme Assurance Qualité interne, incluant la qualification et le suivi des sous-traitants, et des audits réguliers pour assurer la qualité des étapes critiques des essais
La Société pourrait être confrontée à la perte de collaborateurs clés et/ou l'incapacité d'attirer de nouveaux talents (Criticité 12)		
• Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante et notamment de M. Sébastien PELTIER, son Président du Directoire • Incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés et des collaborateurs qualifiés pour accompagner les étapes de son développement	• Retard ou non atteinte par la Société de ses objectifs • Impact défavorable significatif sur l'activité, ses résultats, la situation financière et les perspectives	• Évaluation des postes clés et mise en place d'actions spécifiques, autonomie et polyvalence des postes • Mise en place d'une politique de gestion des risques associée à l'indisponibilité ou à la perte de collaborateurs clés • Développement de la marque employeur et d'une politique RSE ; contrat d'intéressement, BSPCE, PEE/PERCO, possibilité de télétravail. • Accompagnement par des cabinets de recrutements pour

		certaines postes, notamment pour les postes de Direction.
Dépendance vis-à-vis de partenaires externes pour la commercialisation des produits de la Société (Criticité 9)		
- Risque de conclusion de partenariats commerciaux à des conditions défavorables à la Société - Risque de dépendance vis-à-vis d'un partenaire commercial	- Impact négatif sur le rythme de développement des ventes et sur le niveau de rentabilité future - Impact négatif sur le futur chiffre d'affaires et sur le niveau de rentabilité future	- Pour TOTUM•63, signature d'un accord avec un partenaire ayant la position de leader mondial et un engagement dans les maladies métaboliques. Mise en place d'un comité de pilotage conjoint aux deux sociétés afin de superviser le développement clinique, les questions réglementaires, l'approvisionnement et la commercialisation - Acquisition de compétences et internalisation de la fonction Business Développement. - Possibilité d'accompagnement par un cabinet spécialisé dans le Business Development et la signature d'accords de licence / de distribution - Stratégie de communication externe sur chacun des produits du pipeline, et sur la Société. - Possibilité de signer avec des partenaires stratégiques de 1^{er} plan différents en fonction des produits
Risques liés à certains partenariats académiques et scientifiques (Criticité 6)		
- Risque de non-respect ou de non-renouvellement de partenariats - Difficulté à maîtriser la réalisation de certaines activités précliniques complémentaires, dans un environnement assurance qualité non contrôlé, par des partenaires académiques	- Impact défavorable sur le rythme de ses activités de R&D préclinique et en conséquence, sur son programme clinique - Nécessité de travaux précliniques complémentaires - Impact sur le coût de développement préclinique - Impact sur le niveau et l'horizon de rentabilité future	- Internalisation de la plateforme R&D préclinique à Riom, et internalisation de nouvelles activités sur cette plateforme, afin de réduire la nécessité de réaliser des travaux chez des partenaires extérieurs. - Diversification et sélection de partenaires qui présentent une renommée importante - Suivi de chaque projet de partenariat par l'équipe scientifique de Valbiotis
Le développement de la Société dépendra notamment de sa capacité à gérer sa croissance interne et/ou d'éventuelles opérations de croissance externe (Criticité 6 à 9)		
- Gérer la croissance interne de la Société - Risques liés à d'éventuelles opérations de croissance externe	- Forte mobilisation de ses ressources internes (financières et humaines) - Impact financier défavorable lié à des dépenses de structuration plus importantes que prévues qui affecteront le résultat	- Anticipation des besoins de ressources humaines complémentaires, plans de formation et d'intégration des nouveaux arrivants - Établissement de budgets et de plans de financement précis en vue de l'intégration de ces cibles

	• Incapacité/difficultés intégrer les cibles de façon satisfaisante	• Accompagnement par un ou plusieurs cabinets extérieurs spécialisés pour limiter l'impact en ressources humaines en interne, et limiter le risque d'erreurs
--	---	--

• RISQUES JURIDIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Propriété intellectuelle (Criticité 10 à 15)		
Nature du risque	Impact potentiel	Principaux dispositifs de maîtrise
• Capacité à acquérir, protéger des droits de propriété intellectuelle (PI) lui assurant l'exclusivité des principes actifs issus de collaboration avec des tiers • Risque de développement d'une nouvelle substance par la Société en violation d'un brevet déposé par un tiers ou d'un contrat de licence exclusif dont bénéficie un tiers • Risques de violation des droits de propriété intellectuelle de la Société par des tiers • Risques spécifiques liés à la contestation des droits de propriété intellectuelle par les salariés de la Société • Risques spécifiques liés aux dépôts/acquisitions de marques (Pas de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un enregistrement de marque compte tenu des droits antérieurs de tiers et des incertitudes liées à la réglementation propre à chacun des pays dans lesquels elle est déposée)	• Perte d'avantages compétitifs de la Société • Remise en cause de la poursuite des activités • Risques de contentieux • Impact défavorable sur les résultats et la situation financière	• Accompagnement d'un cabinet de PI : nombreux échanges entre ingénieur brevet du cabinet de PI et les inventeurs (Valbiotis) tout au long des procédures d'examen (formation des équipes à la PI) • Précautions contractuelles prises par la Société pour lui garantir la propriété totale ou partielle de ces droits de propriété intellectuelle vis-à-vis de tiers • Précautions notamment contractuelles prises par la Société et le respect des dispositions légales en termes de déclaration d'invention par ses salariés (mise en place d'une procédure de rémunération des inventeurs salariés) • Études préalables de liberté d'exploitation/recherche d'antériorités par le cabinet de PI et veille brevet/concurrentielle réalisée en interne. • Surveillance sur les principales marques de la société effectuée par le cabinet de PI
Limite à la protection du savoir-faire ainsi que de secrets commerciaux et d'affaires et d'informations confidentielles (Criticité 10 à 15)		
• La Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables, aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et	• Perte d'avantages compétitifs de la Société • Risques de contentieux • Impact défavorable sur les résultats et la situation financière	• Mise en place d'une politique générale de protection et de classification de la confidentialité des informations interne et externe • Sensibilisation des équipes à la protection des informations confidentielles propriétaires de Valbiotis et de tiers

- d'autres entités publiques ou privées, ou ses sous-traitants) - Risques liés à la diffusion publique d'informations privilégiées		Mise en place d'une procédure de gestion des informations privilégiées et des listes d'initiés via un logiciel (conformément au règlement Market Abuse Regulation)
Malveillance, sécurité, piratage informatique (Criticité 10)		
- Risque d'activité non autorisée par l'entreprise, falsification et utilisation frauduleuse des moyens de paiement de l'entreprise, détournement de biens, corruption active ou passive, commissionnements occultes ... - Risques liés aux actes de malveillance, piratage, attaque virale, violation de la sécurité physique/logique	- Perte de données confidentielles et sensibles - Perte d'avantages compétitifs de la Société - Captation d'information sensibles à des fins d'utilisation non autorisées ou tentatives d'escroquerie - Impact défavorable sur les résultats - Risque d'indisponibilité plus ou moins longue d'applications, de serveurs, de réseaux	- Politique interne de sécurité des systèmes d'informations - Contrôles internes - Veille et actions de formation et sensibilisation (Conseil de Surveillance, commissaires aux comptes, audits internes) - Systèmes d'informations gérés par une infrastructure externalisée (disposant de back-up, de firewall...) et pilotée en interne par le Responsable SI - Accompagnement par un organisme extérieur (audit et test d'intrusion)
La plateforme préclinique de la Société est contrainte par diverses réglementations en matière de sécurité, de santé, d'utilisation d'animaux de laboratoire et de protection de l'environnement (Criticité 6 à 10)		
- Risque de non-respect de certaines dispositions réglementaires - Risque d'évolutions de diverses réglementations applicables vers un cadre de plus en plus contraignant - Risque de dégradation du statut sanitaire de l'animalerie - Risques sécurité causés et/ou subis par les salariés, risques chimiques, biologiques ou radiologiques.	- Sanctions à l'encontre de la Société (amendes, injonction de mise en conformité, arrêts plus ou moins prolongés du site...) - Impact défavorable sur les résultats et la situation financière résultant de coûts supplémentaires de mise en conformité	- Intégration des exigences réglementaires (sécurité, santé, protection de l'environnement, expérimentation animale) dans les procédures de la plateforme préclinique, dans le cadre du Système de Management de la Qualité - Création d'un poste de Chargé AQSHE (Sécurité, Hygiène et Environnement), mise en place d'équipements de protection individuels et collectifs, et suivi d'un plan d'action sécurité. - Réalisation d'audits internes réguliers afin d'assurer la conformité à ces réglementations - Maîtrise de la gestion des déchets et effluents de laboratoire (procédure, sélection de prestataires, formation du personnel) - Veille réglementaire et adaptation des procédures internes

		• Mise en place de mesures de protection du statut sanitaire (SPF)
La Société devra veiller au respect du cadre réglementaire applicable aux compléments alimentaires et se conformer à toutes les évolutions possibles (Criticité 4 à 15)		
• Risque d'augmentation des coûts à engager en vue d'obtenir une allégation santé en cas d'évolution de la réglementation vers un cadre plus contraignant • Risque concernant les allégations plantes « en attente », qui pourraient ne plus être utilisables (Europe) • Risque de requalification d'un de ses produits en médicament par fonction à l'initiative de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) et/ou d'une autorité nationale • Risque de justifications complémentaires associées à la réglementation Novel Food (nouvel ingrédient en Europe) ou New Dietary Ingredient (USA) pour un de ses produits ou ingrédients par les différentes autorités compétentes	• Retard dans le programme de développement clinique et l'horizon d'obtention d'allégations santé • Nécessité de mettre en œuvre des études cliniques supplémentaires • Nécessité de retirer des étiquetages certaines allégations qui ne seraient plus utilisables (Europe) • Impact défavorable sur le rythme anticipé de développement des activités et sur les résultats de la Société et sa situation financière	• Parfaite connaissance du processus d'allégation, adaptation des processus de développement avec standards élevés • Vigilance sur la terminologie utilisée dans les protocoles de recherche cliniques • Contact avec les autorités • Utilisation de matières premières végétales au statut alimentaire dans la très grande majorité des cas • Veille réglementaire et appel à des cabinets de conseil pour aider à la constitution des dossiers

4. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR

4.1 RAISON SOCIALE

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Valbiotis.

4.2 LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE LA SOCIÉTÉ, CODE LEI

La Société a été inscrite auprès du RCS de La Rochelle le 12 février 2014 sous le N° 800 297 194.
Code LEI : 969500VP4JBJCF0MOP60.

4.3 DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans s'achevant le 11 février 2113, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

4.4 SIÈGE SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ, FORME JURIDIQUE, LÉGISLATION RÉGISSANT SES ACTIVITÉS

Initialement constituée sous forme de Société par Actions Simplifiée, la Société a été transformée en Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance par décision de l'Assemblée Générale des actionnaires réunie le 7 mars 2017.

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

Le siège social de la Société est situé au : ZI des Quatre Chevaliers – 12F rue Paul Vatine, 17180 Périgny.
Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : 05 46 28 62 58

Adresse courriel : contact@valbiotis.com

Site Internet : www.valbiotis.com

(Avertissement : les informations figurant sur le site internet ne font pas partie du Document d'enregistrement universel sauf pour les informations incorporées par référence

5. APERCU DES ACTIVITÉS

Créée en février 2014, Valbiotis est une entreprise de Recherche et Développement engagée dans l'innovation scientifique, pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Elle développe des produits de nutrition santé à base, notamment, de plantes alimentaires et d'extraits végétaux qui permettent une approche multicible. Ces produits sont destinés en particulier à réduire des facteurs de risque de certaines maladies métaboliques (diabète de type 2, NASH) et cardiovasculaires, pour lesquelles les besoins médicaux sont non satisfaits, afin de retarder leur apparition, voire d'éviter qu'un état à risque n'évolue vers une pathologie.

Pour adresser ces populations à risque de développer des maladies métaboliques ou cardiovasculaires, la Société a fait le choix d'un statut réglementaire « alimentaire » et non pharmaceutique. Ce statut permet de positionner des produits non pas en traitement d'une pathologie, ce qui relèverait du statut médicament, mais en prévention de pathologies via la réduction de facteurs de risque chez des populations à risque. La communication d'un tel bénéfice santé est extrêmement réglementée et nécessite l'obtention d'allégation(s) de santé spécifique(s) délivrée(s) par la Commission Européenne après avis favorable de l'EFSA (European Food Safety Authority ou AESA - Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) pour l'Europe, et par la FDA (Food and Drug Administration) pour les États-Unis.

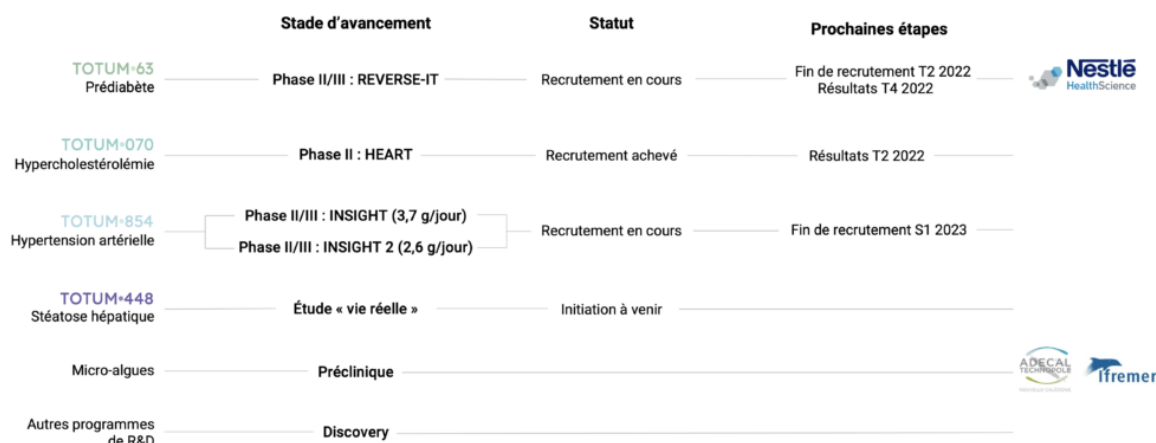
Ainsi, la Société a organisé ses travaux de Recherche et Développement en vue de solliciter, notamment, pour la plupart de ses produits :

- Pour l'Europe, une allégation de santé propriétaire relative à la réduction d'un facteur de risque de maladie auprès de l'EFSA ;
- Pour les États-Unis, une allégation de santé relative à la diminution d'un facteur de risque de maladie ou une allégation de santé relative directement à la réduction du risque de maladie, selon le niveau de preuves que la Société pourra apporter, auprès de la FDA ;
- Concernant les autres zones géographiques du monde, les autorités de santé compétentes seront sollicitées en ad hoc.

Cette allégation permet de conférer au produit concerné un positionnement santé fort, nouveau, dans un contexte de besoins médicaux non satisfaits. La délivrance par les autorités de telles allégations relève d'un processus très strict et rigoureux qui requiert notamment la mise en œuvre d'études précliniques et d'études cliniques sur des populations cibles selon les mêmes standards que ceux exigés dans l'industrie pharmaceutique démontrant la sécurité et l'efficacité non équivoques du produit. Ses produits de nutrition santé sont destinés à être concédés sous licence à des acteurs du monde de la santé.

La Société dispose de 3 sites de R&D en France, la chimie du végétal basée à La Rochelle, la Discovery et la recherche préclinique basée sur sa plateforme propriétaire à Riom (63). Concernant la recherche clinique, elle est intégrée au siège social situé à Périgny (17). Par ailleurs, la Société dispose depuis le 10 juin 2021 d'une filiale implantée au Québec (Canada) au sein de l'INAF (Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels) de l'Université Laval qui a pour objet de soutenir la collaboration scientifique et le développement d'activités de R&D de Valbiotis en Amérique du Nord, dans un premier temps la réalisation de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF de l'Université Laval à Québec, en partenariat avec Nestlé Health Science.

Le portefeuille de la Société compte à ce jour quatre programmes en phase de développement clinique pour lesquels elle détient une propriété intellectuelle solide (4 familles de brevets à l'échelle mondiale dont des brevets stratégiques aux États-Unis et en Europe, dont le brevet VAL.001 couvrant les produits TOTUM•63, TOTUM•448, TOTUM•854 qui est détenu en copropriété. Valbiotis reversera un faible pourcentage des revenus générés par ces produits aux copropriétaires) :



- TOTUM•63**, pour la réduction du risque de diabète de type 2. TOTUM•63 s'est déjà révélé sûr et efficace chez des volontaires sains lors d'une étude clinique de Phase I/II. Les résultats d'une étude internationale de Phase II randomisée et contrôlée contre placebo ont montré que TOTUM•63 réduisait le taux de glycémie à jeun et à 2 heures, deux facteurs de risque de diabète de type 2, par rapport au placebo. Chez ces sujets, qui présentaient également une obésité abdominale, TOTUM•63 a aussi significativement réduit le poids corporel et le tour de taille. À la suite de ces résultats et avec l'accord des autorités, la Société a annoncé en juillet 2020 le lancement de l'étude pivot de Phase II/III, REVERSE-IT, menée sur 600 volontaires hyperglycémiques, ainsi que la première visite du premier patient. Les résultats de cette étude initialement attendus mi-2022 devraient être publiés au quatrième trimestre 2022 (comme annoncé par la Société en janvier 2022).

En complément, une étude exploratoire de mode d'action est menée par l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF) de l'université Laval, au Québec. Cette étude porte sur 20 volontaires et explorera de nombreux paramètres mécanistiques de la physiopathologie du prédiabète et du diabète de type 2 (communiqué de presse du 28 juin 2021). Ces résultats devraient permettre le dépôt d'un dossier de demande d'allégation santé auprès des autorités.

En février 2020, la Société a signé un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63. Ce partenariat garantit le financement des dernières phases de développement de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. Cet accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. La Société a déjà reçu à ce jour 8 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science. L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la Société, constituant une source de revenus supplémentaires. Enfin, la commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé.

- **TOTUM•070**, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. L'étude clinique de Phase I/II achevée à la fin du premier semestre 2018 a démontré la sécurité et la tolérance de TOTUM•070 et a établi le LDL-cholestérol comme critère principal du développement clinique de Phase II. L'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART, a débuté en février 2021, pour des résultats attendus au second trimestre 2022, le dernier patient dans l'étude ayant été recruté.

Parallèlement, l'étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, menée en ouvert sur 10 volontaires, a livré ses résultats positifs le 29 mars 2022. Elle combinait évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques in vitro sur des lignées cellulaires humaines.

- **TOTUM•854**, destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Après la présentation des données précliniques positives au congrès annuel de l'ESH-ISH en avril 2021, la Société a annoncé l'accélération du développement clinique avec 3 études :
 - une étude de Phase II/III, INSIGHT, pivotale internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 3,7 g/jour sur 400 volontaires dont la fin du recrutement est attendue au premier semestre 2023 ;
 - une étude de Phase II/III, INSIGHT 2, internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 2,6 g/jour menée parallèlement sur 400 volontaires avec une fin de recrutement attendue au premier semestre 2023 ;
 - une troisième étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•854, afin de caractériser ses métabolites et d'identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines, menée en France sur 10 volontaires.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation santé complet.

- **TOTUM•448**, quatrième substance active du portefeuille de Valbiotis, est développée pour répondre aux besoins non satisfaits dans la prise en charge des atteintes métaboliques du foie : la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcooliques (NAFL et NASH). Le plan de développement a été actualisé pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails de ce plan de développement seront annoncés ultérieurement.

TOTUM•854 et TOTUM•448, comme mentionné dans les communiqués de presse du 05 février et du 16 avril 2020, sont des substances actives issues du programme de recherche VAL-63 dont est également issu TOTUM•63. Ces deux substances actives ont été optimisées afin de cibler au mieux

leurs applications respectives. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche préclinique et de première preuve de concept clinique. Elles prennent donc le relais des deux applications de TOTUM•63 initialement prévues dans l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique.

5.1 PRINCIPALES ACTIVITÉS

5.1.1 LES PLANTES, AU CŒUR D'UN MODÈLE INNOVANT ET RIGOUREUX POUR UNE NOUVELLE CLASSE DE PRODUITS DE SANTÉ

Dans l'univers des produits de santé, Valbiotis a choisi d'adopter un positionnement pionnier, en développant de nouveaux produits d'origine naturelle végétale selon les standards cliniques de la médecine scientifique (« *evidence-based medicine* »).

L'utilisation du végétal comme ressource pharmacologique constitue une démarche scientifique originale dans le domaine de la prévention des maladies métaboliques, avec un objectif revendiqué : la recherche de mécanismes d'action multi-cibles, adaptés à ces maladies, par nature multifactorielles.

L'approche de Valbiotis vise à faire émerger une nouvelle classe de produits de santé pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques, qui combinent deux atouts :

- Une naturalité qui inspire la confiance des consommateurs et répond à une tendance de fond en faveur de produits de prévention efficaces d'origine végétale ;
- Une exigence scientifique élevée qui se traduit par un développement préclinique et clinique créateur de valeur, inspiré de l'industrie du médicament.

La recherche de mécanismes d'action pléiotropiques : une stratégie pertinente pour les maladies métaboliques, basée sur le végétal

À l'image du diabète de type 2, les maladies métaboliques sont des pathologies chroniques complexes¹ : leur physiopathologie ne se résume pas au dysfonctionnement d'un seul tissu ou d'un récepteur particulier. L'apparition du diabète de type 2, par exemple, implique notamment l'altération du fonctionnement du foie, du pancréas, du tissu adipeux ou du muscle squelettique¹. Des travaux récents ont aussi confirmé le lien avec une modification de la composition du microbiote intestinal².

Sur la base de ce consensus scientifique, Valbiotis suit une stratégie innovante pour la prévention de ces maladies : développer des produits qui agissent sur plusieurs cibles physiologiques d'intérêt pour produire plusieurs effets d'ordre systémique sur les désordres du métabolisme.

Par leur richesse pharmacologique, les plantes constituent une ressource pertinente pour cette stratégie : chaque plante d'une espèce végétale donnée est constituée d'une multitude de molécules actives distinctes, le « totum » (voir ci-dessous), agissant sur plusieurs organes et fonctions physiologiques différentes. Cette richesse permet aux végétaux, extraits végétaux, d'exercer une action multi-cibles ou « pléiotropique » qui répond aux défis posés par les pathologies complexes.

¹ De Fronzo *et al.*, Type 2 Diabetes Mellitus, Nature Reviews, 2015

² Everard A., Cani P., Diabetes, obesity and gut microbiota, Best Practice & Clinical Research in Gastro-enterology, 2013

La notion pharmacologique de « totum »^{3,4}

Le totum peut être défini comme un « ensemble moléculaire complexe et cohérent, spécifique d'une espèce végétale bien définie par son génome, issu de l'un ou de plusieurs de ses organes à l'aide d'une méthode d'extraction appropriée ».

Chacune des Molécules Actives (MA) de la plante est présente en quantité variable (souvent faible). Parmi toutes les molécules actives, il est souvent difficile de mettre en évidence les plus essentielles, mais deux caractéristiques sont à souligner :

- Chaque MA est accompagnée de ses précurseurs et de ses métabolites, qui d'ailleurs peuvent être également actifs ;
- Chaque MA coexiste avec d'autres MA mais aussi avec tous les autres constituants de la plante : ces derniers ainsi que les métabolites primaires de la plante se révèlent souvent indispensables en intervenant par exemple dans les réactions enzymatiques.

Pris isolément, chaque MA ne possède souvent qu'un effet faible ou limité. Le totum est « l'ensemble des molécules actives de la plante », obtenu par une méthode d'extraction, le but étant d'être le plus complet possible afin de bénéficier de l'ensemble des substances actives de l'extrait. Le bénéfice santé résultant d'un extrait total de plante (un totum) peut en effet être plus important et significatif que celui résultant d'une molécule isolée. Cela s'explique par les effets conjugués et variables de synergie, potentialisation (et parfois même d'antagonisme) de l'ensemble des substances actives ainsi que de leurs biodisponibilités respectives.

Valbiotis a été créée pour exploiter ce potentiel du végétal et concevoir des produits à haut niveau de preuve, en combinant expertise de la biochimie végétale et connaissance approfondie des troubles du métabolisme. Le développement des produits de Valbiotis comprend ainsi systématiquement :

- La caractérisation chimique de la matière végétale, à travers l'identification et la quantification de chacune des molécules entrant dans sa composition ;
- La mise en évidence des mécanismes d'action des substances actives au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire et systémique.

La clé du développement : Valbiotis R&D, une plateforme R&D propriétaire conçue pour développer des produits à forte valeur ajoutée dans des situations de besoins médicaux non satisfaits

Pour développer ses produits, Valbiotis a construit un outil propriétaire original : Valbiotis *R&D*, une plateforme de Recherche et Développement spécifiquement conçue pour la recherche sur les plantes et leurs applications dans le domaine des maladies métaboliques. Valbiotis *R&D* assure le développement des produits depuis les premières phases de criblage des végétaux d'intérêt jusqu'au pilotage des dernières études cliniques des produits finis sur population cible.

Cette entité transversale et intégrée regroupe ainsi les structures dédiées à la chimie analytique, la bio-ingénierie, aux études *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*, à la recherche préclinique et à la supervision des études cliniques.

³ Morel Jean-Michel. Traité pratique de Phytothérapie. Ed. Grancher, 2008

⁴ <https://www.simepi.info/spip.php?article57>

Elle concentre plus de 70% des collaborateurs de la Société et est répartie sur ses trois sites :

- **Périgny / La Rochelle (17) :**

- **Chimie du végétal** : extraction, purification, chimie analytique, contrôle qualité, pharmacomodulation et bio-ingénierie ;
- **Analyses *in vitro* des mécanismes d'action** : tests enzymatiques, culture cellulaire ;
- **Conception et supervision des études cliniques.**

- **Riom (63) :**

- **Criblage *in vivo*** sur les modèles de maladies métaboliques ;
- **Recherche préclinique sur les mécanismes d'action** : biochimie, biologie moléculaire, biologie cellulaire ;
- Participation au suivi d'études cliniques.

- **Québec (Canada) INAF, Université Laval**

- Soutenir la collaboration scientifique et le développement d'activités de R&D de Valbiotis en Amérique du Nord et dans un premier temps la réalisation de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF de l'Université Laval à Québec, en partenariat avec Nestlé Health Science.

Suite à l'internalisation de sa plateforme préclinique de Riom, achevée en septembre 2018, Valbiotis R&D dispose aujourd'hui d'un outil moderne et performant qui multiplie ses capacités de criblage et d'analyses pour identifier et développer de nouveaux produits. Aménagée sur une plateforme préclinique précédemment exploitée par MSD (Merck Sharp & Dohme) à Riom (Puy-de-Dôme, France), la plateforme de Discovery et de Recherche Préclinique de Valbiotis démultiplie les capacités de criblage *in vivo* pour identifier de nouvelles substances actives, dans des conditions sanitaires maîtrisées, au statut SPF (Specific Pathogen Free). Des équipements et des méthodes de dernière génération, *in vivo* et *in vitro*, fourniront des données précliniques exhaustives d'efficacité et de sécurité pour les produits et permettront de caractériser les mécanismes d'action à tous les échelons du vivant.

Un haut niveau d'équipement technique pour la recherche sur les maladies métaboliques

Plateforme *in vivo* :

- Modèles de maladies métaboliques : diabète, obésité, dyslipidémie, NAFLD ;
- Calorimétrie indirecte, composition corporelle par echoIRM ;
- Microchirurgie, clamp euglycémique – hyperinsulinémique.

Plateforme d'histologie :

- Coloration, marquage immuno-histochimique, fluorescence.

Culture cellulaire :

- Culture primaire, hépatocytes, adipocytes, lignées musculaires et pancréatiques.

Biochimie et biologie moléculaire :

- Dosages plasmatiques, analyse expression génique et protéines : extraction mARN / RT-QPCR, luminescence, fluorescence, ELISA, western Blot ;
- Respiration mitochondriale.

Radiomarquage *in vivo* (en cours).

Le plateau technique de 870 m² est couplé à une zone de bureau de 300 m², qui accueillait déjà l'analyse de données, le suivi des expérimentations et la gestion des procédures qualité.

Un département d'Assurance Qualité transversal garantit la rigueur méthodologique et la qualité des données obtenues.

Une exigence de qualité pour toutes les matières premières végétales

Dès la conception de ses produits, la Société focalise ses recherches sur les plantes alimentaires usuelles, c'est-à-dire des plantes déjà commercialisées librement et consommées de façon courante dans de nombreux pays. Il en résulte un double avantage :

- Des approvisionnements et des prix sécurisés permettant d'envisager une production de masse grâce à :
 - Des matières premières accessibles ;
 - Des matières premières potentiellement peu sensibles à de fortes évolutions de prix ;
 - Des coûts d'extraction connus.
- Un risque toxicologique maîtrisé, les matières végétales étant toutes inscrites dans l'arrêté français du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et donc déjà utilisées dans l'alimentation.

Le terme de matière végétale désigne une plante, une partie de plante, un extrait de plante entière ou de partie de plante, un mélange d'extraits de plante entière ou de parties de plantes, un extrait unitaire de mélange de plantes, un extrait unitaire de mélange de parties de plantes.

La mise en place de spécifications suivant des standards reconnus, comme les Pharmacopées Européenne (EDQM)⁵ et Américaine, permet le contrôle de la conformité des matières végétales utilisées. Le respect de ces normes s'inscrit dans la stratégie globale de la Société d'appliquer les standards de qualité pharmaceutiques à des produits de santé d'origine naturelle végétale.

Le criblage et la mise au point des substances actives : un modèle pragmatique et innovant

Le cycle de développement des produits de Valbiotis est relativement court, environ 7 ans (le cycle de développement d'un médicament est en moyenne de 12 ans). Cela tient d'abord à son modèle de criblage original, qui permet d'identifier rapidement des biomolécules ou associations de biomolécules aux propriétés nouvelles, brevetables, et d'en concevoir des produits efficaces pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques.

L'approche de Valbiotis se distingue ainsi par la réalisation d'un premier criblage *in vivo*. Au lieu de synthétiser une molécule ciblant un récepteur puis de tester son efficacité *in vivo*, la Société mène une approche directe qui lui permet d'être plus rapide : elle commence par rechercher une preuve d'efficacité chez les modèles *in vivo* pertinents, en incorporant les matières végétales dans leur alimentation. S'agissant de la prévention du diabète de type 2 par exemple, ce criblage est effectué entre autres sur des modèles de souris diabétiques de type « *db/db* », qui présentent des caractéristiques proches de ce que l'on observe chez l'Homme concernant la physiopathologie du diabète.

⁵ <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne>

À l'issue de ce premier criblage, si la matière végétale a un effet sur une population animale cible, il s'ensuit plusieurs étapes de perfectionnement au cours desquelles la Société va tester à la fois :

- Différentes parties de la même plante (tige, feuilles, fleurs, racines, fruits) afin d'évaluer l'effet de chacune et de sélectionner celle dont l'effet est supérieur ;
- Plusieurs procédés d'extraction (aqueuse ou hydro-alcoolique avec des ratios eau/éthanol différents notamment) qui ont en commun d'être facilement reproduits à l'échelle industrielle ;
- Des combinaisons d'extraits de différentes matières végétales afin de détecter des synergies ou l'apparition de nouveaux effets.

Ce processus a pour objectif la mise au point d'une association de mélanges de matières végétales dans les proportions les plus efficaces qui sera ensuite validée par d'autres études précliniques sur des modèles proches de la population cible finale chez l'Homme. S'agissant du prédiabète, par exemple, le produit a été testé sur un modèle de souris nourries avec un régime riche en graisses (*High Fat Diet*), plus représentatif du développement du prédiabète chez l'Homme. Ces études précliniques valident la première preuve d'efficacité des produits chez l'animal et fournissent les premières garanties de sécurité et de tolérance, par la mesure de paramètres clés de toxicité.

Le développement clinique des produits : un haut niveau de preuve, adapté aux exigences réglementaires

Une fois les données précliniques obtenues et validées, le produit est prêt pour suivre son développement clinique, chez l'Homme, suivant le schéma général suivant :

- **Une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité préliminaire (Phase I/II)** : mesure des paramètres de sécurité et premières tendances sur l'efficacité chez l'Homme (généralement 15 à 40 sujets). En plus d'évaluer l'innocuité du produit, cette étude permet d'identifier les paramètres physiologiques les plus pertinents à évaluer concernant l'efficacité et à déterminer le nombre de sujets nécessaires pour effectuer les études cliniques ultérieures.

- **Plusieurs études d'efficacité et de dose sur population cible (Phase II et II/III)** : preuves d'efficacité, effet dose-dépendant et détermination de la dose optimale, sur la population cible du produit (*i.e.* prédiabétique, en surpoids, dyslipidémique légère à modérée, présentant une stéatose hépatique, selon les produits).

Sur le plan méthodologique, Valbiotis applique des protocoles robustes inspirés du développement pharmaceutique : les études d'efficacité sur population cible (Phases II et II/III) sont toujours contrôlées, randomisées et menées en double aveugle contre placebo sur un nombre important de sujets qui remplissent des critères d'inclusion et d'exclusion stricts. L'objectif est de fournir des preuves objectives et solides d'efficacité sur des facteurs de risque des maladies métaboliques, dans les populations visées. Ce niveau de preuve élevé est requis pour l'obtention d'allégations de santé fortes, revendiquant la réduction de facteurs de risque d'une maladie métabolique.

Les plans de développement clinique sont là encore pragmatiques et établis, quand cela est possible, en concertation avec les autorités réglementaires de chaque pays concerné. Ils sont spécifiques à chaque produit et élaborés en fonction des populations cibles et du cahier des charges réglementaire. Leur architecture générale est également conçue pour gagner en efficacité, avec des critères d'inclusion et des objectifs cliniques articulés entre les études pour optimiser le temps global de développement.

5.1.2 ÉTAT DE L'ART DU PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT

Le portefeuille de la Société compte quatre programmes en phase de développement clinique :

- **TOTUM•63** pour la réduction du risque de diabète de type 2. TOTUM•63 s'est déjà révélé sûr et efficace chez des volontaires sains lors d'une étude clinique de Phase I/II. Les résultats d'une étude internationale de Phase II randomisée et contrôlée contre placebo ont montré que TOTUM•63 réduisait le taux de glycémie à jeun et à 2 heures, deux facteurs de risque de diabète de type 2, par rapport au placebo. Chez ces sujets, qui présentaient également une obésité abdominale, TOTUM•63 a aussi significativement réduit le poids corporel et le tour de taille. À la suite de ces résultats et avec l'accord des autorités, la Société a annoncé en juillet 2020 le lancement de l'étude pivot de Phase II/III, REVERSE-IT, menée sur 600 volontaires hyperglycémiques, ainsi que la première visite du premier patient. Les résultats de cette étude initialement attendus mi-2022 devraient être publiés au quatrième trimestre 2022 (comme annoncé par la Société en janvier 2022).

En complément, une étude exploratoire de mode d'action est menée par l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF) de l'université Laval, au Québec. Cette étude porte sur 20 volontaires et explorera de nombreux paramètres mécanistiques de la physiopathologie du prédiabète et du diabète de type 2 ([communiqué de presse du 28 avril 2022](#)). Ces résultats devraient permettre le dépôt d'un dossier de demande d'allégation santé auprès des autorités.

En février 2020, la Société a signé un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63. Ce partenariat garantit le financement des dernières phases de développement de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. Cet accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. La Société a déjà reçu à ce jour 8 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science. L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la Société, constituant une source de revenus supplémentaires. Enfin, la commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé.

- **TOTUM•070**, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. L'étude clinique de Phase I/II achevée à la fin du premier semestre 2018 a démontré la sécurité et la tolérance de TOTUM•070 et a établi le LDL-cholestérol comme critère principal du développement clinique de Phase II. L'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART, a débuté en février 2021, pour des résultats attendus au second trimestre 2022, le dernier patient dans l'étude ayant été recruté.

Parallèlement, l'étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, menée en ouvert sur 10 volontaires, a livré ses résultats positifs le 29 mars 2022. Elle combinait évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques in vitro sur des lignées cellulaires humaines.

- **TOTUM•854** destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Après la présentation des données précliniques positives au congrès annuel de l'ESH-ISH en avril 2021, la Société a annoncé l'accélération du développement clinique avec 3 études :

- une étude de Phase II/III, INSIGHT, pivotale internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 3,7 g/jour sur 400 volontaires dont la fin du recrutement est attendue au premier semestre 2023 ;
- une étude de Phase II/III, INSIGHT 2, internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 2,6 g/jour menée parallèlement sur 400 volontaires avec une fin de recrutement attendue au premier semestre 2023 ;
- une troisième étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•854, afin de caractériser ses métabolites et d'identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines, menée en France sur 10 volontaires.

Cette stratégie permettra de construire un dossier de demande d'allégation santé complet.

- **TOTUM•448** quatrième substance active du portefeuille de Valbiotis, est développée pour répondre aux besoins non satisfaits dans la prise en charge des atteintes métaboliques du foie : la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcooliques (NAFL et NASH). Le plan de développement a été actualisé pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails de ce plan de développement seront annoncés ultérieurement.

TOTUM•854 et TOTUM•448, comme mentionné dans les communiqués de presse du 5 février et du 16 avril 2020, sont des substances actives issues du programme de recherche VAL-63 dont est également issu TOTUM•63. Ces deux substances actives ont été optimisées afin de cibler au mieux leurs applications respectives. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche préclinique et de première preuve de concept clinique. Elles prennent donc le relais des deux applications de TOTUM•63 initialement prévues dans l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique.

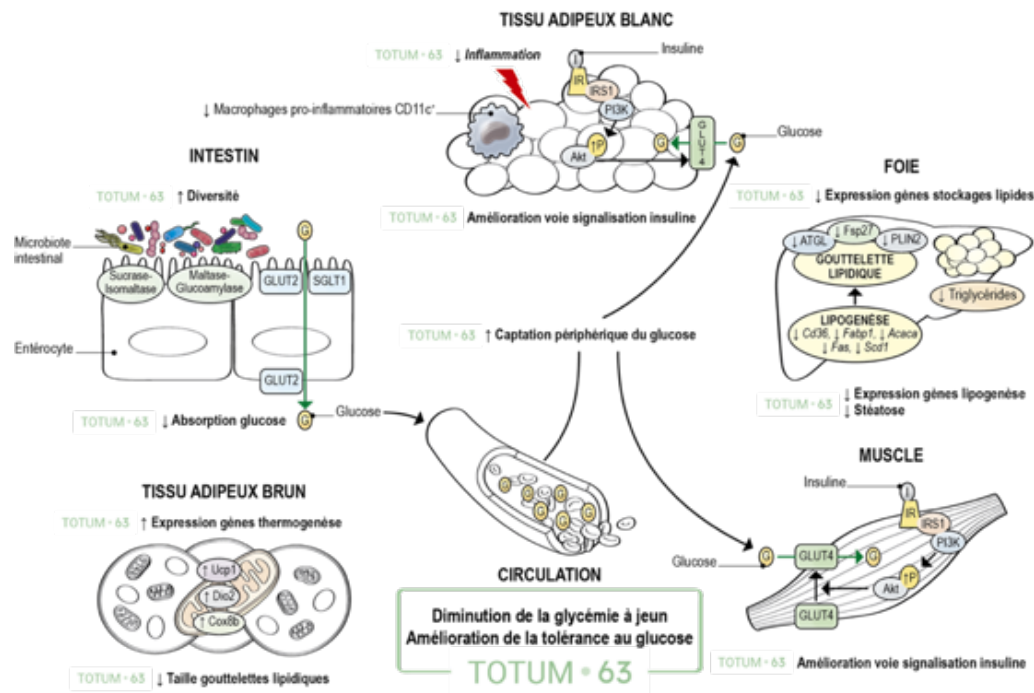
- **TOTUM•63 : mode d'action**

La Société a mis en œuvre un vaste programme expérimental afin de comprendre le mécanisme d'action pléiotropique de TOTUM•63. L'efficacité de TOTUM•63 pour réguler l'équilibre glycémique et lipidique a conduit la Société à réaliser des expérimentations complémentaires précliniques pour comprendre les mécanismes impliqués dans les effets de TOTUM•63 au niveau tissulaire. La substance active TOTUM• 63 présente l'avantage, de par sa composition, de pouvoir cibler simultanément des mécanismes d'action complémentaires permettant de renforcer son efficacité.

Trois principales hypothèses sont actuellement envisagées, qui interviendraient simultanément :

- A : Amélioration de l'insulino-sensibilité dans les tissus périphériques (muscle, tissu adipeux) ;
- B : Meilleur contrôle du métabolisme hépatique ;

- C : Un effet sur le microbiote intestinal, qui pourrait avoir de multiples répercussions positives sur les métabolismes glucidique et lipidique.



- TOTUM•63 pour la réduction du risque de diabète de type 2: dernière étape de développement clinique avant la soumission des dossiers d'allégation auprès des autorités compétentes

TOTUM•63 pour la réduction du risque de diabète de type 2, produit le plus avancé du portefeuille, a franchi une étape clé avec la publication en juillet et septembre 2019, des résultats positifs de l'étude de Phase II.

Ces résultats sont le fruit d'un programme préclinique et clinique dont :

- Une étude clinique de Phase I/II dont les résultats sont détaillés section 6.5.2 pages 79-82 du Document de base enregistré par l'AMF le 5 avril 2017 sous le N°I 17-012.
- Une étude de Phase II dont le design est détaillé dans le même document de base.

Ces résultats ont permis la signature d'un accord de partenariat global avec Nestlé Health Science et ont ouvert la voie à la dernière étape de développement clinique (étude pivotale REVERSE-IT de Phase II/III) pour le dépôt des dossiers d'allégation de santé auprès des autorités compétentes.

Résultats de l'étude clinique de Phase II randomisée, multicentrique, internationale en double-aveugle contre placebo, de Phase II évaluant les effets de 5,0 g/jour de la substance active TOTUM•63 sur des sujets prédiabétiques

En juillet (topline data) puis en septembre 2019 (résultats complémentaires), la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude de Phase II de TOTUM•63, qui évaluait pour la première fois l'efficacité de ce produit, *versus* placebo, dans une population prédiabétique. Chez ces personnes, TOTUM•63 a réduit de manière significative la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale, les deux principaux facteurs de risque du diabète de type 2, respectivement critères principal et secondaire de l'étude. TOTUM•63 a également réduit le poids corporel et le tour de taille de manière significative. Grâce à

ces résultats cliniques sans équivoque, TOTUM•63 devient le premier produit cliniquement validé, destiné aux personnes prédiabétiques, pour réduire plusieurs facteurs de risque du diabète de type 2.

- Les principaux résultats de l'étude clinique de Phase II de TOTUM•63 chez des personnes prédiabétiques

Cette étude multicentrique internationale évaluait la substance active TOTUM•63 chez des personnes prédiabétiques pendant 6 mois. Elle était randomisée et contrôlée contre placebo en double aveugle. Les sujets recevaient une dose journalière (3 fois par jour) de 5 grammes de TOTUM•63, contre 5 grammes de placebo pour les sujets du groupe contrôle. L'alimentation et le niveau d'activité physique restaient inchangés tout au long de l'étude dans les deux groupes. Les critères d'inclusion étaient stricts et garantissaient la robustesse de l'étude : les personnes devaient présenter à la fois une hyperglycémie modérée, une hyperglycémie à 2 heures (HGPO, HyperGlycémie Provoquée par voie Orale), une obésité abdominale et une hypertriglycéridémie. Avec de tels critères, les sujets inclus étaient particulièrement à risque d'évolution défavorable et rapide. Les analyses ont porté sur 51 sujets : 13 dans le groupe placebo et 38 dans le groupe TOTUM•63 (conformément au design de l'étude).



Population de l'étude

51 prédiabétiques avec une obésité abdominale associée à une hyperglycémie modérée, une hyperglycémie à 2 heures (OGTT) et une hypertriglycéridémie.

- Âge* : 57,1 ans ($\pm$ 1,4)
- Sexe : 35 femmes, 16 hommes
- IMC* : 31,3 kg/m² ($\pm$ 0,8)
- Glycémie à jeun* : 1,26 g/L ($\pm$ 0,02)
- Glycémie à 2h (OGTT)* : 1,85 g/L ($\pm$ 0,08)
- Triglycérides à jeun* : 1,78 g/L ($\pm$ 0,10)

* Moyenne $\pm$ SEM

- Critère principal atteint : TOTUM•63 a réduit significativement la glycémie à jeun par rapport au placebo après 6 mois ($p < 0,05$)

Glycémie à jeun (g/L)		
	Variation à 6 mois	Variation TOTUM-63 vs placebo ¹
Placebo (n=13)	+ 0.09 ($\pm$ 0.04)	- 9.3%
TOTUM-63 (n=38)	- 0.04 ($\pm$ 0.02)	

Moyennes $\pm$ SEM

¹Différence des moyennes des variations individuelles exprimées en %.

L'hyperglycémie modérée à jeun est le principal facteur de risque de diabète de type 2 identifié chez les personnes prédiabétiques. Avec ce résultat positif, Valbiotis définit la réduction de la glycémie à jeun comme critère principal de l'étude clinique pivotale REVERSE-IT qui soutiendra les demandes d'allégations de santé en Europe, aux États-Unis et au Canada.

➤ Critères secondaires atteints :

TOTUM•63 a réduit significativement la glycémie à deux heures, ou glycémie post-prandiale, le deuxième facteur de risque du diabète de type 2, par rapport au placebo ($p < 0,05$).

Glycémie à 2 heures OGTT (g/L)		
	Variation à 6 mois	Variation TOTUM-63 vs placebo ¹
Placebo (n=13)	+ 0.32 (± 0.17)	- 22.5%
TOTUM-63 (n=38)	- 0.02 (± 0.07)	

Moyennes ± SEM

¹Différence des moyennes des variations individuelles exprimées en %.

TOTUM•63 a réduit significativement deux paramètres anthropométriques, par rapport au placebo : le poids corporel ($p < 0,05$) et le tour de taille ($p < 0,001$).

Poids corporel (Kg)		
	Variation à 6 mois	Variation TOTUM-63 vs placebo ¹
Placebo (n=13)	+ 1.83 (± 0.57)	- 1.9 kg
TOTUM-63 (n=38)	- 0.07 (± 0.42)	

Moyennes ± SEM

Tour de taille (cm)		
	Variation à 6 mois	Variation TOTUM-63 vs placebo ¹
Placebo (n=13)	+ 2.81 (± 0.65)	- 4.48 cm
TOTUM-63 (n=38)	- 1.67 (± 0.73)	

Moyennes ± SEM

¹Différence des moyennes des variations individuelles

Les données de sécurité confirment en outre la parfaite tolérance de ce produit issu du végétal.

La Société considère les résultats de cette étude clinique de Phase II comme très positifs et ont dépassé ses attentes en démontrant que TOTUM•63 réduit les deux principaux facteurs de risque du diabète de type 2 chez les personnes prédiabétiques. Ce succès a permis la signature d'un accord de partenariat global avec Nestlé Health Science et ouvert la voie à la dernière étape de développement clinique (étude pivotale REVERSE-IT de Phase II/III) pour le dépôt des dossiers d'allégation santé auprès des autorités compétentes.

Prochaine étape clinique avant le dépôt du dossier d'allégation auprès des autorités compétentes, pour la réduction du risque de diabète de type 2

Le 8 juillet 2020, la Société a annoncé avoir obtenu les autorisations de lancer l'étude clinique internationale de Phase II/III REVERSE-IT avec TOTUM•63, pour la réduction des facteurs de risque du diabète de type 2 de la part du CPP (Comité de Protection des Personnes) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Le 15 juillet 2020, la Société a annoncé

la première visite du premier patient dans cette étude. L'étude REVERSE-IT est conduite sous l'expertise scientifique du Professeur Samy HADJADJ, diabétologue et endocrinologue au CHU de Nantes et à l'Institut du thorax. Cette étude de Phase II/III a été conçue avec les équipes de Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique signé en février 2020. Cette étude inclura 600 personnes avec une altération du métabolisme du glucose, de l'élévation modérée de la glycémie à jeun au diabète de type 2 non traité (stade précoce). Le critère principal de l'étude est la réduction de la glycémie à jeun. La première visite du premier patient a déclenché un paiement d'étape de 3 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique global signé en février 2020, venant ainsi renforcer la trésorerie de Valbiotis.

TOTUM•63 | REVERSE-IT, une étude internationale pivot de Phase II/III chez les prédiabétiques et les diabétiques de type 2 non traités

Design de l'étude

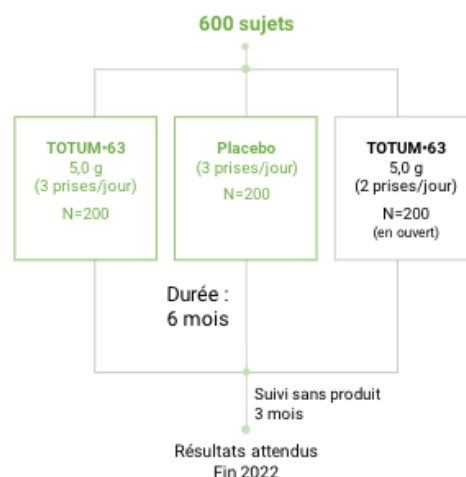
Une étude internationale, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo, en double aveugle.
Dose testée : 5 g/jour
Deux nombres de prises par jour : 2 et 3 prises/jour
Une période de suivi de 3 mois post-complémentation

Population cible étendue

Prédiabétiques + diabétiques de type 2 non traités (stade précoce)
• Élévation de la glycémie à jeun ($\geq 1,10$ g/L et $\geq 1,26$ g/L)
• Obésité abdominale : tour de taille ≥ 102 cm (hommes) > 88 cm (femmes)

Objectifs

Critère principal : réduction de la glycémie à jeun, facteur de risque du diabète de type 2, avec TOTUM•63 (3 prises par jour), versus placebo
Autres critères : Glycémie à 2h (hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO), poids corporel, tour de taille, masse grasse (DEXA)
+ autres paramètres métaboliques



La Société a pour ambition d'obtenir la première allégation de santé propriétaire au monde revendiquant une efficacité en matière de diminution d'un facteur de risque du diabète de type 2. Une telle allégation positionnerait TOTUM•63 comme le premier produit spécialement destiné aux prédiabétiques.

La commercialisation de TOTUM•63 par Nestlé Health Science pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé.

- TOTUM•070 destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol (« mauvais cholestérol »), dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire

TOTUM•070 résulte d'un screening de végétaux et d'extraits végétaux menés sur modèles murins. L'objectif de la substance active TOTUM•070 est de répondre aux différents besoins posés par la problématique de la dyslipidémie légère à modérée qui représente un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires. TOTUM•070 devrait suivre le processus de validation permettant d'obtenir une allégation de santé propriétaire portant sur la diminution du LDL-cholestérol (« mauvais » cholestérol), dont l'élévation est un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires.

Une étude clinique de Phase I/II avait été engagée en octobre 2016. Cette étude achevée à la fin du premier semestre 2018 a démontré la sécurité et la tolérance de TOTUM•070 et a établi le LDL-cholestérol comme critère principal du développement clinique de Phase II. L'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART, a débuté en février 2021, pour des résultats attendus au second trimestre 2022.

Par ailleurs, la Société a mené une étude afin de comprendre le mécanisme d'action de TOTUM•070 chez l'Homme. Valbiotis a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action de TOTUM•070 contre l'hypercholestérolémie le 29 mars 2022.

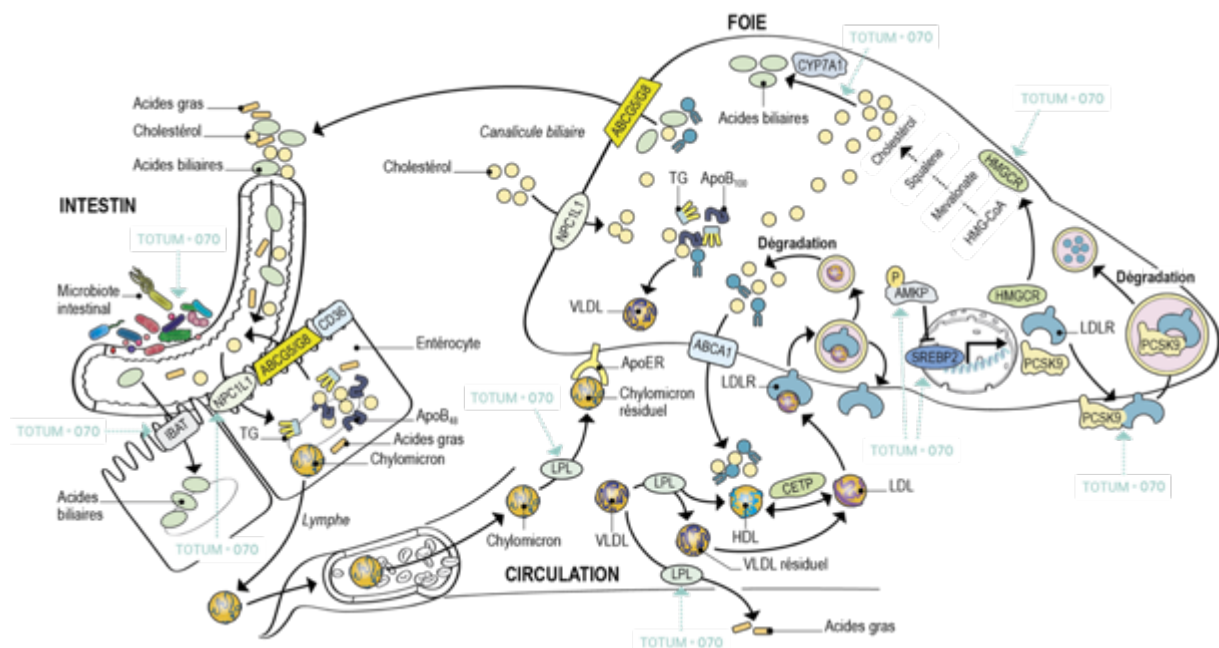
Cette étude au design innovant est la première à caractériser chez l'Homme les métabolites de TOTUM•070 puis leur mode d'action au niveau hépatique, dans une population de 10 volontaires sains. TOTUM•070 y a été testé à la dose clinique journalière (5 g), également utilisée dans l'étude clinique de Phase II HEART.

L'analyse métabolomique confirme la présence de 22 métabolites d'intérêt dans le sérum des volontaires après la prise orale de 5 g de TOTUM•070.

Les résultats de mode d'action démontrent que TOTUM•070 et ses métabolites exercent un double effet sur les cellules humaines du foie :

- L'inhibition de la voie de synthèse *de novo* du cholestérol⁶, un mécanisme clé contre l'hypercholestérolémie ;
- L'inhibition du stockage du cholestérol dans le foie.

Ces données confirment chez l'Homme le potentiel de cette substance active pour réguler le métabolisme du cholestérol.



- **TOTUM•854 pour la réduction de la pression artérielle systolique, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire**

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication hypertension artérielle comme annoncé dans le rapport financier annuel déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•854, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•854 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique.

⁶Le cholestérol peut être apporté par l'alimentation ou produit par l'organisme lui-même (« synthèse *de novo* »).

Après la présentation des données précliniques positives au congrès annuel de l'ESH-ISH en avril 2021, la Société a annoncé l'accélération du développement clinique avec 3 études :

- une étude de Phase II/III, INSIGHT, pivotale internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 3,7 g/jour sur 400 volontaires dont la fin du recrutement est attendue au premier semestre 2023 ;
- une étude de Phase II/III, INSIGHT 2, internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 2,6 g/jour menée parallèlement sur 400 volontaires avec une fin de recrutement attendue au premier semestre 2023 ;
- une troisième étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•854, afin de caractériser ses métabolites et d'identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines, menée en France sur 10 volontaires.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation santé complet.

- **TOTUM•448 pour la réduction de la stéatose hépatique, un état à risque de développer une NASH**

Suite au partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication stéatose hépatique, comme annoncé dans le rapport financier annuel déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•448, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•448 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique.

TOTUM•448 quatrième substance active du portefeuille de Valbiotis, est développée pour répondre aux besoins non satisfaits dans la prise en charge des atteintes métaboliques du foie : la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcooliques (NAFL et NASH). Le plan de développement a été actualisé pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails de ce plan de développement seront annoncés ultérieurement.

5.2 PRINCIPAUX MARCHÉS

5.2.1 *Valbiotis agit pour la prévention des maladies et troubles métaboliques chroniques et cardiovasculaires que sont notamment le diabète de type 2, la NASH, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle*

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (« OMS »), les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de facteurs affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent entre autres :

- Les maladies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur) ;
- Les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau) ;
- Les atteintes des artères périphériques (vaisseaux sanguins des bras et des jambes) ;
- Les thromboses veineuses profondes ou phlébites et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons) ;

- Les infarctus du myocarde (I.D.M.) et les accidents vasculaires cérébraux (ci-après A.V.C.) sont principalement dus à un dépôt graisseux dans la paroi interne des vaisseaux sanguins irrigant ces organes, qui au fil du temps réduit le diamètre de l'artère jusqu'à son obstruction totale.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Représentant près de 31% de la mortalité mondiale, elles sont à l'origine d'environ 17,7 millions de décès dont 7,4 millions imputables à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (source : OMS - chiffres 2015).

La lutte contre le développement de ces maladies est un enjeu mondial, ce phénomène étant en passe de s'étendre au monde entier compte tenu du changement de style de vie dans les pays dits « émergents ». L'ensemble des 194 États Membres de l'OMS ont souscrit en 2013 au « Plan d'action mondial de l'OMS pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020 » qui vise à réduire de 25% d'ici 2025 le nombre de décès prématurés liés aux maladies non transmissibles moyennant neuf objectifs ou « cibles mondiales volontaires », majoritairement relatives à la lutte contre les maladies cardiovasculaires.

Une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool constituent les principaux facteurs de risques des cardiopathies et des AVC. Les maladies cardiovasculaires sont aussi fortement liées à des facteurs de risques « intermédiaires » métaboliques, dont certains constituent des pathologies à part entière. Outre l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, le surpoids ou l'obésité accroissent ainsi fortement le risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral, de défaillance cardiaque et d'autres complications⁷.

Sur le plan clinique, ces facteurs de risques métaboliques sont regroupés sous une même dénomination : « le syndrome métabolique », problème de santé publique mondial dont la progression est étroitement associée à celle du diabète de type 2, de l'obésité, des maladies cardiovasculaires et d'autres maladies chroniques. Les décès précoces et les invalidités associées menacent de paralyser les budgets de santé des pays développés et en développement⁸.

Les critères de diagnostic de ce syndrome métabolique combinent différents facteurs de risque « cardio-métaboliques ». Décrit dès 1998 par les organismes de santé du monde entier⁹, le syndrome métabolique est désormais précisément caractérisé, depuis le consensus de l'*International Diabetes Federation* (IDF) publié en 2006¹⁰.

Ainsi, une personne est considérée comme atteinte de ce syndrome lorsqu'elle présente une obésité abdominale (ou un indice de masse corporelle supérieur à 30) accompagnée de deux ou plus des facteurs suivants :

- Hyperlipidémie (dysfonctionnements se traduisant par un taux élevé de graisses dans le sang) définie par un taux de triglycérides circulants supérieur à 150 mg/dL ;
- Dyslipidémie caractérisée par un taux de HDL cholestérol circulant inférieur à 40 mg/dL chez l'homme, 50 mg/dL chez la femme ;
- Hypertension artérielle supérieure à 130 mmHg en systolique ou 85 mmHg en diastolique ;
- Hyperglycémie caractérisée par un taux de glucose sanguin chez un individu à jeun supérieur à 100 mg/dL.

⁷ OMS, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/> (consulté le 6 juin 2021)

⁸ www.idf.org/sites/default/files/attachments/Syndrome_metabolique_diabete_et_maladies_cardiovasculaires_un_lien_avere.pdf

⁹ NHLBI, Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program, 2001

¹⁰ The IDF Consensus Worldwide Definition of the metabolic syndrome, IDF, 2006

Il apparaît en tout état de cause comme l'un des principaux facteurs de risque de développer une maladie cardiovasculaire¹¹. Certaines données issues de méta-analyses associent au syndrome métabolique une majoration de 78% du risque cardiovasculaire¹².

Face à cette émergence préoccupante, les autorités internationales de santé proposent une série de recommandations destinées à la population générale, dont principalement une intervention hygiéno-diététique, qui inclut des modifications du comportement alimentaire comme la baisse de la part d'énergie apportée par les lipides, la réduction de la consommation de sel et la consommation de fruits et légumes variés ainsi que de céréales complètes et légumineuses (à index glycémique bas), associée à un encouragement à la pratique d'une activité physique¹³.

Maladies métaboliques et cardiovasculaires : un monde en sur-risque



Prévalence mondiale chez les adultes

39%

Hypercholestérolémie

25%

NAFLD (NAFL et NASH)

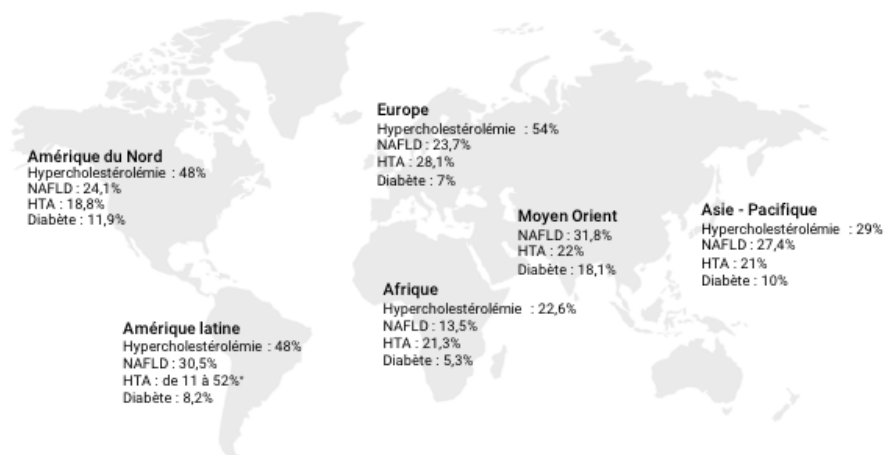
22%

Hypertension artérielle

9,8%

Hyperglycémie (diabète)

11,2% en 2045



Sources

Diabète : Atlas du diabète de la FID, 10^{ème} édition, 2021 / Hypercholestérolémie : Global Health Observatory, WHO (2018 data 2008) / HTA : Global Health Observatory, WHO (2015 data) ; données LATAM : TaskForce of the Latin American Society of Hypertension, Journal of hypertension, 2017 / NAFL/NASH : Younossi ZM et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease, Hepatology, 2016

L'efficacité des interventions d'ordre hygiéno-diététiques semble confirmée. Si la prévention était par exemple pratiquée selon les directives de l'European Atherosclerosis Society, elle permettrait d'éviter au moins 80% des maladies cardiovasculaires et même 40% des cancers¹⁴. Elle permettrait de plus de limiter le recours aux traitements médicamenteux coûteux et non dénués d'effets secondaires. Cependant l'un des obstacles majeurs reste la difficulté des individus à maintenir ces changements d'habitudes de vie sur le long terme^{15,16}.

Agir le plus en amont possible sur les états à risque de développer des maladies métaboliques s'avère donc primordial. Communément admis par la communauté scientifique¹⁷, le prédiabète et la NAFL (*non-alcoholic fatty liver*) sont par exemple des états à risque de développer respectivement un diabète de type 2 et une NASH. En outre, sans qu'ils soient reconnus spécifiquement comme des états à risque, il existe également des facteurs favorisant et/ou aggravant le développement d'une maladie cardiovasculaire. Le surpoids et l'obésité en sont deux majeurs. La détection de ces états à risque et la

¹¹ Hu G et al. Arch Intern Med 2004;164:1066-76

¹² Gami AS et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:403-14

¹³ OMS, Prévention des maladies cardiovasculaires : Guide de poche pour l'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire. Genève, 2007

¹⁴ 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, European Atherosclerosis Society.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952/2016-European-Guidelines-on-cardiovascular-disease>

¹⁵ Mumu SJ et al., Indian J Public Health 2014;58:40-4

¹⁶ Naci H et al., Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:390-9 ; Bolen S et al. Ann Intern Med 2007;147:386-99

¹⁷ Tabak AG et al., Lancet 2009; 374:1677-86 ; Dulai PS et al. J Hepatol 2016;65(5):1006-16

mise en place de solutions appropriées au niveau de la prévention peuvent limiter le risque de survenance des maladies métaboliques chroniques.

A ce titre, les produits de santé à base de plantes associés aux stratégies préventives hygiéno-diététiques offrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge des personnes à risque, en amont de l'approche pharmacologique utilisée lors de l'apparition de la pathologie. Des travaux ethno-épidémiologiques ont pu scientifiquement prouver l'efficacité de certains végétaux dans le cadre de la prévention des pathologies métaboliques¹⁸. Des travaux cités par les recommandations internationales suggèrent d'ailleurs leur utilisation en complément d'un traitement anti-dyslipidémique¹⁹. De tels produits trouvent ainsi leur place dans les premières lignes des stratégies de prévention, associés à une intervention hygiéno-diététique, pour éviter qu'un état à risque n'évolue vers un état pathologique qui, lui, nécessitera une thérapie médicamenteuse.

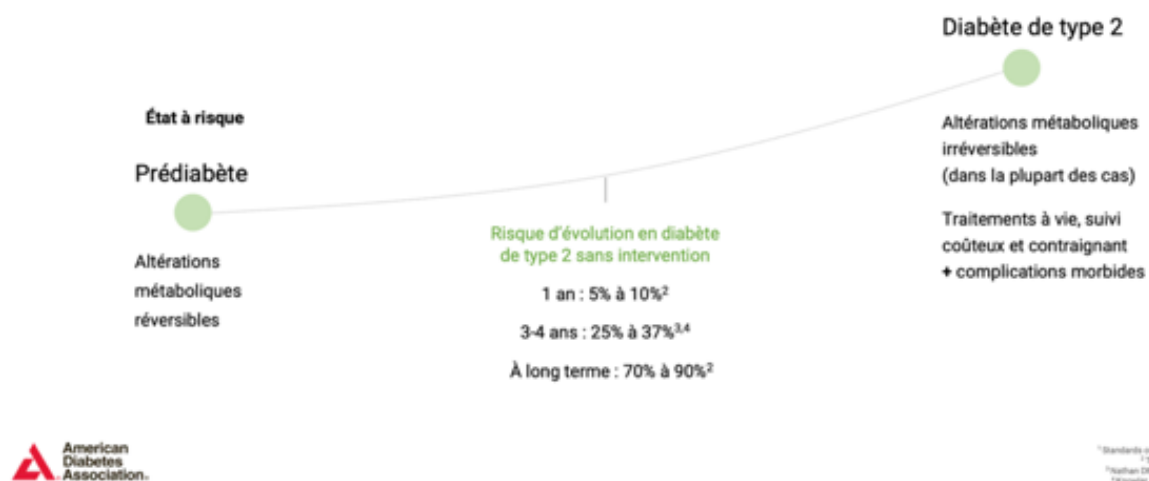
Les sociétés savantes concernées telles que l'*European Society of Cardiology* (ESC), reconnaissent le potentiel de ces produits d'accompagnement et fixent deux axes de travail posant l'enjeu de la recherche dans ce domaine :

- S'assurer de l'absence de tout danger chez l'Homme lié à l'utilisation de ces produits ;
- Prouver leur efficacité sur la santé en mesurant objectivement les bénéfices observés lors d'études cliniques rigoureuses²⁰.

L'obtention d'une allégation de santé par les autorités compétentes permet une évaluation rigoureuse et objective de l'efficacité sur population cible.

Un besoin existe pour des produits d'accompagnement pouvant participer à une stratégie de prévention, qui présentent des avantages en termes d'observance, de tolérance et d'efficacité. De tels produits permettraient de diminuer le risque global de maladies métaboliques et de retarder, voire prévenir, chaque dysfonctionnement et/ou ses conséquences pris indépendamment.

Le schéma ci-dessous illustre le positionnement stratégique de la Société pour ses produits dédiés à réduire des facteurs de risque et/ou à améliorer des états à risque de développer des maladies métaboliques, ici dans le cas du diabète de type 2 :



*IG : Intolérance au glucose

¹⁸ Graf BL et al., Curr Opin Investig Drugs 2010;11:1107-15

¹⁹ 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.

²⁰ Reiner Z et al., Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2011;64:1168

➤ **Le prédiabète : un état à risque de développer un diabète de type 2, mais un état réversible**

Si le diabète de type 2 est une maladie dans la plupart des cas irréversible caractérisée par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L, il est précédé d'un état à risque défini par les sociétés savantes internationales, dénommé « prédiabète »²¹. Le risque de conversion du prédiabète en diabète de type 2 est élevé, estimé entre 70 à 90% sur l'espérance de vie si aucune intervention n'est envisagée²². Par définition, tous les diabétiques de type 2 ont un jour été prédiabétiques. Or, l'état à risque que constitue le prédiabète est, lui, réversible ce qui constitue un atout considérable dans la lutte contre le développement du diabète de type 2.

En plus des 415 millions de diabétiques de type 2 dans le monde en 2015, 527 millions de personnes seraient concernées par un prédiabète (dont 86 millions pour les seuls États-Unis et 82,6 millions pour l'Europe)²³.

La détection du prédiabète est aisée. Des tests ludiques existent qui permettent à chacun d'identifier s'il est en situation de risque et de procéder, le cas échéant, à un test médical.

Êtes-vous concerné par le prédiabète ? ²⁴				
Critère	0 point	1 point	2 points	3 points
Sexe	Femme	Homme		
Âge	< 40 ans	> 40 ans	> 50 ans	> 60 ans
Activité physique	Oui	Non		
Antécédents familiaux	Non	Oui		
Hypertension	Non	Oui		
Surpoids				
Si votre score est supérieur à 5 points, vous êtes très probablement concerné par le prédiabète.				

Les critères de diagnostic du prédiabète varient d'une société savante à l'autre, mais selon l'*American Diabetes Association*, le prédiabète est défini par une glycémie à jeun (taux de sucre à jeun) comprise entre 1,00 g/L et 1,26 g/L (limite supérieure non incluse, voir ci-dessous « Glycémie à jeun ») et/ou une glycémie entre 1,40 g/L et 2,00 g/L deux heures après la prise orale d'une solution de glucose pure (limite supérieure non comprise, voir ci-dessous « Test oral de tolérance au glucose ») et/ou une HbA1c entre 5,7% et 6,5% (limite supérieure non incluse, voir ci-dessous « HbA1c »).

²¹ Standards of Medical Care in Diabetes 2018, American Diabetes Association.

²² Tabak AG et al., Lancet 2012;379:2279-90.

²³ Atlas du diabète, 7^{ème} édition, Fédération Internationale du Diabète, 2015

²⁴ Adapté d'une campagne américaine de prévention : <https://doihaveprediabetes.org>



Chaque année, environ 5 à 10% des prédiabétiques développent un diabète de type 2²⁵. Selon l'*American Diabetes Association*, 70% des prédiabétiques développeront potentiellement un diabète de type 2 à un moment de leur vie, si aucune intervention n'est envisagée²⁶.

Différentes études ont montré que la mise en œuvre de changements de régime alimentaire et de style de vie (meilleure alimentation, baisse de la consommation de tabac, activité physique et sport) peut diminuer le risque de développer un diabète de type 2²⁷. Il est ainsi possible de revenir d'un état prédiabétique à un état de normoglycémie²⁸.

Selon des données publiées dans JAMA²⁹, les personnes atteintes de prédiabète qui ont participé à un programme de changement de style de vie intensif ont réduit leur risque de développer un diabète de type 2 de 58%, soit près du double de la réduction du risque par prise de Metformine³⁰. Les patients de 60 ans et plus qui ont pris part au programme ont vu leur risque de développer le diabète de type 2 chuter de 70%. Cependant, même si les changements de régime et de style de vie sont efficaces, les patients y adhèrent rarement sur la durée. Il est difficile de changer ses mauvaises habitudes alimentaires et plus globalement son « mode de vie ».

Enfin, le prédiabète est majoritairement défini par les sociétés savantes comme un état à risque et non comme une pathologie³¹. Ainsi, pour positionner légalement un produit pour le « management » du prédiabète, la Société estime aujourd'hui qu'il est préférable de développer un produit sous statut alimentaire avec une allégation santé relative à la diminution du risque de diabète de type 2, ciblant donc des facteurs de risque.

L'utilisation de produits ciblant la réduction de facteurs de risque en plus des changements de mode de vie pour prévenir le diabète de type 2, en particulier pour les prédiabétiques, a déjà été envisagée. Néanmoins, à la connaissance de la Société, aucun produit n'a encore fait preuve d'une tolérance et d'une efficacité satisfaisantes scientifiquement et cliniquement démontrées de manière non équivoque susceptible de bénéficier d'un avis favorable de l'EFSA (*European Food Security Authority* ou Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) ou de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis pour lui permettre de communiquer auprès du public et des professionnels de santé sur les effets prouvés de réduction d'un ou plusieurs facteurs de risque du diabète de type 2.

La Société a pour ambition de mettre sur le marché, à travers l'accord de partenariat global signé avec Nestlé Health Science, le premier produit (TOTUM•63) bénéficiant d'une autorisation des autorités

²⁵ Nathan DM et al. Diabetes Care 2007;30:753-9

²⁶ Tabak AG et al. Lancet 2012;379:2279-90

²⁷ Knowler WC et al. N Engl J Med 2002;346:393-403

²⁸ Tabak AG et al. Lancet 2012;379:2279-90

²⁹ Maruthur et al, Early response to preventive strategies in the Diabetes Prevention Program, J Gen Intern Med, 2013

³⁰ La Metformine est un médicament utilisé dans le cadre d'un diabète de type 2. La comparaison est menée au titre d'une étude mais un médecin n'a pas le droit en théorie de prescrire de la Metformine à un pré-diabétique (prescription hors cadre Autorisation de Mise sur le Marché) qui n'est pas considéré comme un malade mais une personne à risque.

³¹ American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care, 2017

européennes et nord-américaines pour la réduction d'un facteur de risque du diabète de type 2. Cette autorisation permettra un positionnement santé fort de TOTUM•63, destiné aux prédiabétiques, population pour laquelle il existe un besoin médical non satisfait.

Confirmation du potentiel du marché du prédiabète via une étude de marché menée par le cabinet AEC Partners.

La Société a conduit une première étude de marché réalisée par le cabinet AEC Partners, spécialisé dans les sciences de la vie pour l'accès au marché, le licensing et le conseil en stratégie à l'international. Cette étude a permis de détailler la taille et la maturité des marchés clefs de la Société : les États-Unis, le Canada et les 5 grands pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni). Les principales conclusions sont indiquées dans les lignes ci-dessous.

Le diabète de type 2 est une épidémie mondiale : le nombre de personnes diabétiques a progressé de 50% entre 2009 et 2017³² atteignant 425 millions de personnes malades (soit 8,8% de la population adulte)³³. D'ici 2045, ce nombre atteindra 630 millions à travers le monde (soit 9,9% de la population adulte)³⁴.

Cette maladie pourrait pourtant être évitée. Il existe en effet un état clinique à haut risque, précédant le diabète de type 2 : le prédiabète. Parfois appelé « *hyperglycémie intermédiaire* » ou « *dysglycémie* », le prédiabète est défini par les organisations et sociétés savantes internationales^{34,35,36} comme un état intermédiaire réversible, reconnu dans les 7 pays étudiés. Son dépistage repose sur des analyses sanguines simples pouvant être réalisées en routine (mesure de la glycémie à jeun, test oral de tolérance au glucose, mesure du taux d'hémoglobine glyquée). À ce stade, une intervention efficace peut encore permettre de revenir à un état physiologique normal ou, au moins, de retarder l'apparition de la maladie.

Le prédiabète : un marché au fort potentiel de croissance

Dans ces 7 pays, la population prédiabétique est estimée à 134 millions de personnes en 2018 dont 10% sont déjà diagnostiquées. La majorité de la population prédiabétique dépistée est américaine (plus de 10 millions en 2018, soit environ 12% de la population prédiabétique américaine). Aux États-Unis, le taux de diagnostic a progressé ces dernières années grâce à la mobilisation des autorités fédérales impulsée, entre autres, par le *Center for Disease Control and Prevention*³⁷. Ainsi, l'*American Diabetes Association* recommande d'effectuer un dépistage sanguin du prédiabète pour toute personne âgée de plus de 45 ans ou ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² avec au moins un facteur de risque supplémentaire²⁰.

En Europe, l'Allemagne et le Royaume-Uni sont particulièrement touchés par le prédiabète, avec une estimation de 14 et 12 millions de personnes prédiabétiques, respectivement.

Un profil de la personne prédiabétique a été établi : âgée de plus de 45 ans, en surpoids, sédentaire, mais sans spécificité de genre ou d'appartenance ethnique.

³² Atlas du diabète, 8^{ème} édition, Fédération Internationale du Diabète, 2017, p. 45

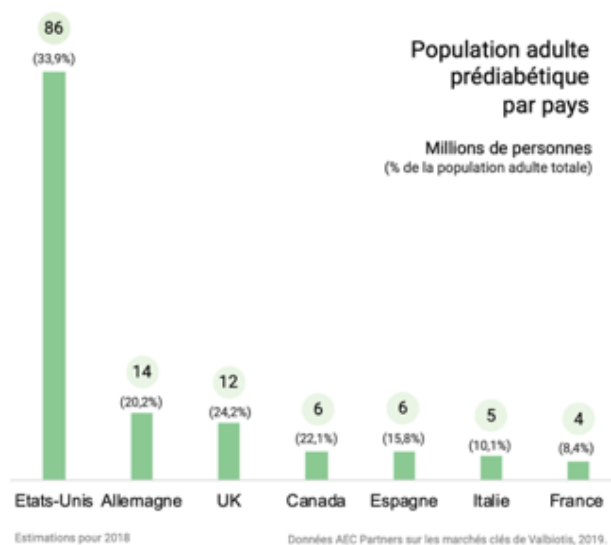
³³ *Ibid*, p. 42

³⁴ American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes—2019, Diabetes Care 2019, S17

³⁵ Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Organisation Mondiale pour la Santé, 1999, pp. 14-15

³⁶ Atlas du diabète, 8^{ème} édition, Fédération Internationale du Diabète, 2017, p. 21

³⁷ Center for Disease Control, www.cdc.gov/diabetes/prevention/index.html (consulté le 6 juin 2021)



Le marché du prédiabète est estimé à environ 600 millions d'euros en 2018 sur les 7 pays étudiés. En 2027, avec l'augmentation de la prévalence du prédiabète, une progression continue du taux de diagnostic (13% en 2027 contre 10% en 2018) favorisée par la mobilisation des autorités de santé, le développement des programmes de prévention et des produits de santé spécialement dédiés au prédiabète, le marché pourra être multiplié par 3 et dépasser 1,8 milliard d'euros.

Aux États-Unis, un parcours de soins en plein développement et un besoin de produits spécifiquement adaptés au prédiabète

L'étude du marché américain révèle que la prise en charge des personnes prédiabétiques après le diagnostic est déjà structurée autour des professionnels de santé. De multiples programmes de prévention axés sur le changement de mode de vie (alimentation et activité physique) existent et sont validés par les autorités américaines. Ils peuvent être couverts par Medicare (jusqu'à 670 \$ par programme suivi) et certaines assurances privées. En 2012, les dépenses de santé liées au prédiabète aux États-Unis étaient déjà évaluées à 44 milliards de dollars³⁸. Les dépenses liées au diabète représentaient, elles, 327 milliards de dollars en 2017³⁹.

L'étude souligne la prescription d'un médicament antidiabétique, la metformine. Cette prescription médicamenteuse, hors-indication, reste toutefois peu fréquente (0,7 à 3,7% des cas^{40,41}) et représente cependant des ventes annuelles de 170 millions de dollars. Du point de vue du consommateur prédiabétique, on note une réelle réticence à utiliser un médicament sans être encore diabétique et la préférence pour des solutions plus naturelles, incluant le changement de son mode de vie⁴².

Au-delà, le marché américain des compléments alimentaires utilisables dans le prédiabète émerge et compte actuellement plusieurs produits. Aucun produit ne bénéficie aujourd'hui d'une allégation de santé reconnue par les autorités de santé, pour réduire le risque de diabète de type 2 dans la population prédiabétique.

³⁸ Dall TM, Yang W, Halder P, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *DiabetesCare*. 2014

³⁹ American Diabetes Association, Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017, *Diabetes Care* 2018

⁴⁰ Metformin Use in Prediabetes Among U.S. Adults, 2005–2012; *Diabetes Care* 2017 Jul; 40(7): 887-893

⁴¹ Metformin Prescription for Insured Adults With Prediabetes From 2010 to 2012: A Retrospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, April 2015

⁴² Patient Perceptions About Prediabetes and Preferences for Diabetes Prevention. *Diabetes Educ.* 2016

Une prise en charge émergente en Europe, dans le sillage des États-Unis

En Europe, la prise en charge des personnes prédiabétiques présente des degrés de maturité différents selon les pays, mais comprend les mêmes éléments qu'aux États-Unis : programmes de dépistage, de prévention et d'intervention hygiéno-diététique, compléments alimentaires et metformine. Cette prise en charge est en cours de développement sur les mêmes bases qu'aux États-Unis.

Tout comme aux États-Unis, la mobilisation européenne devrait s'intensifier au cours des prochaines années, au regard des enjeux sanitaires et économiques majeurs pour les autorités et les populations concernées. À terme, le marché européen devrait être équivalent en taille et en maturité au marché américain.

➤ L'hypercholestérolémie LDL, un facteur de risque de maladie cardiovasculaire^{43,44,45,46}

L'hypercholestérolémie est un des facteurs de risque majeurs de maladies cardiovasculaires. À terme, l'excès de cholestérol sanguin, notamment de LDL-cholestérol, fragilise et sténose les artères. Les dyslipidémies entraînent des dépôts graisseux sur les parois des artères (plaques d'athérome), qui finissent par rétrécir les conduits, voire former des bouchons. Cette athérosclérose peut mener à divers troubles cardiovasculaires sévères : syndromes coronariens aigus, accidents vasculaires cérébraux (AVC), accidents ischémiques transitoires (AIT) ou encore maladie artérielle périphérique.

Il n'existe pas de symptôme visible de dyslipidémie, si bien que les manifestations physiques n'apparaissent qu'une fois les artères atteintes, requérant une prise en charge rapide.

Causes variables mais mode de vie prépondérant

La majorité des dyslipidémies est liée à des facteurs extérieurs : un style de vie sédentaire couplé à un apport alimentaire excessif en graisses saturées, en cholestérol et en acides gras trans. Les personnes en surpoids ou obèses sont donc les premières touchées par ces troubles. Chez ces patients, la prévention implique donc de rééquilibrer l'alimentation et de pratiquer une activité physique, pour perdre du poids. D'autres facteurs extrinsèques peuvent contribuer à l'élévation du cholestérol sanguin, comme une pathologie (diabète, atteinte rénale, hépatique ou thyroïdienne, etc.) ou un traitement (contraceptif oral, bêta-bloquant, glucocorticoïde, etc.).

Hypercholestérolémie modérée : un besoin de produits non-médicamenteux et cliniquement prouvés

Lorsqu'elle est associée à un risque cardiovasculaire trop élevé, l'hypercholestérolémie requiert la mise en place d'un traitement hypolipémiant, généralement une statine, pour réduire les taux de lipides circulants.

Pour les personnes à risque modéré, il existe en revanche peu d'options non-médicamenteuses. Certains produits alimentaires contenant des phytostérols ou de la levure de riz rouge (interdite dans certains pays européens pour des raisons de sécurité) peuvent parfois bénéficier d'une allégation de santé générique. Mais aucun produit sur le marché ne dispose d'une allégation de santé propriétaire, relative à la réduction du LDL-cholestérol, basée sur des études cliniques spécifiques, pour les élévations modérées du LDL-cholestérol.

⁴³ HAS, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/fiche_memo_dyslipidemies_v2.pdf (consulté le 6 juin 2021)

⁴⁴ OMS, www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ ; <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2467?lang=en> (consulté le 6 juin 2021)

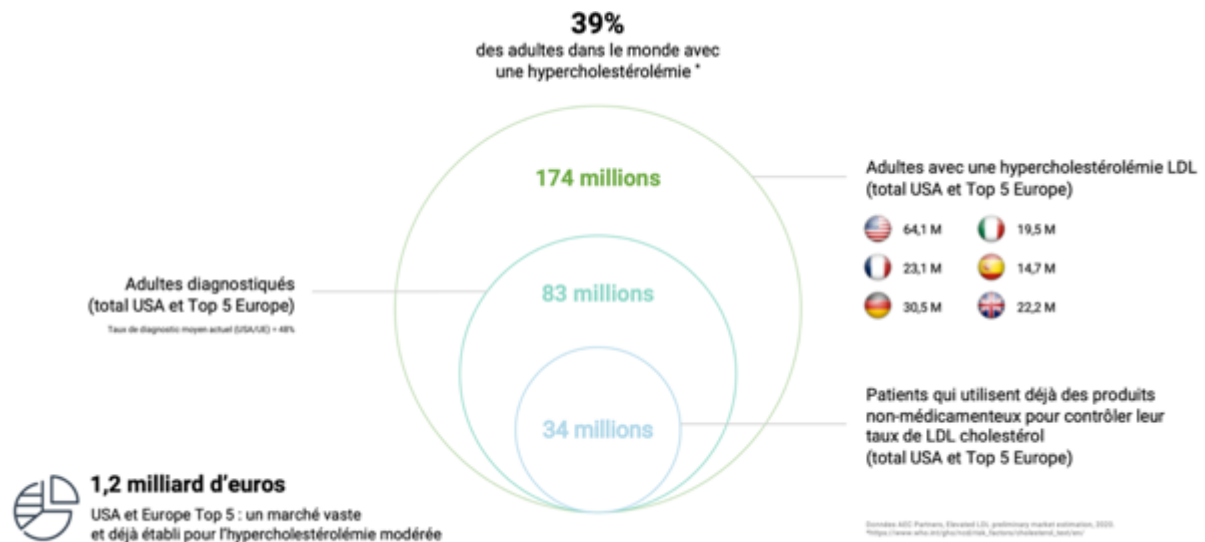
⁴⁵ Santé Publique France, www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral (consulté le 6 juin 2021)

⁴⁶ 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol, a report from the American College of Cardiology/American Heart Association, Journal Of The American College Of Cardiology, 2019.

L'hypercholestérolémie modérée : un marché vaste et déjà établi

L'hypercholestérolémie concerne aujourd'hui près de 30% de la population adulte française et américaine.

C'est un facteur de risque largement répandu dans les pays développés, bien dépisté en médecine générale, et auquel le grand public est largement sensibilisé.



➤ Hypertension artérielle, premier facteur de risque cardiovasculaire mondial ^{47,48,49,50,51,52}

Enjeu majeur de santé publique, l'hypertension artérielle touche plus de 30 % de la population adulte mondiale. Maladie silencieuse aux causes multiples (tabagisme, alimentation, sédentarité, etc.), elle fait le lit de pathologies cardiovasculaires, rénales, cérébrales et ophtalmiques.

Souvent appelée « tueuse silencieuse », l'hypertension artérielle (HTA) correspond à une augmentation anormale des 2 variables de la pression sanguine :

- La pression artérielle systolique (PAS), chiffre le plus élevé, mesurée lorsque le cœur se contracte,
- La pression artérielle diastolique (PAD), chiffre le plus bas, mesurée lorsque le cœur se relâche.

L'hypertension est définie dans le monde entier par des valeurs supérieures ou égales à 140/90 millimètres de mercure (les médecins parlent plus volontiers de 14/9 cmHg), à l'exception des États-Unis, où le seuil a été récemment abaissé à 130/80 mmHg. Chez les personnes qui présentent un syndrome métabolique, l'hypertension est établie à partir de 130/80 mmHg.

Plus la pression artérielle est forte, plus le risque d'endommager le cœur et les vaisseaux sanguins est élevé. L'hypertension est ainsi responsable de plus d'un tiers des accidents cardiovasculaires (infarctus

⁴⁷ OMS : www.who.int/features/qa/82/fr/ ; www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/

⁴⁸ 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Society of Cardiology, European Society of Hypertension.

⁴⁹ Inserm, www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta (consulté le 6 juin 2021)

⁵⁰ Société Française de Cardiologie, www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/recommandations-esc-2018-hypertension-arterielle (consulté le 6 juin 2021)

⁵¹ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015, 2016, *The Lancet*, [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31919-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31919-5/fulltext)

⁵² American Heart Association, www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure (consulté le 6 juin 2021)

du myocarde, AVC, etc.) et de la mortalité qui y est liée, soit 7 millions de décès par an dans le monde. Par son impact sur la circulation sanguine dans les reins, les yeux et le cerveau, l'hypertension peut également être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'une cécité ou d'une déficience cognitive.

Pas de symptôme précis, mais des facteurs aggravants bien identifiés

Les premiers stades de l'hypertension ne provoquent pas de symptômes caractéristiques. Sa découverte est généralement fortuite, lors d'une consultation médicale généraliste. De nombreux facteurs participent en revanche à accentuer son développement ou sa gravité. Certains sont atténuables : les dyslipidémies, le surpoids, le stress, la sédentarité, le tabagisme, la surconsommation de sel et d'alcool. D'autres facteurs sont en revanche immuables, comme l'âge (> 50 ans chez l'homme, > 60 ans chez la femme), les facteurs génétiques ou les maladies chroniques.

Un besoin de produits non-médicamenteux, pour les personnes qui présentent une élévation modérée de la pression artérielle

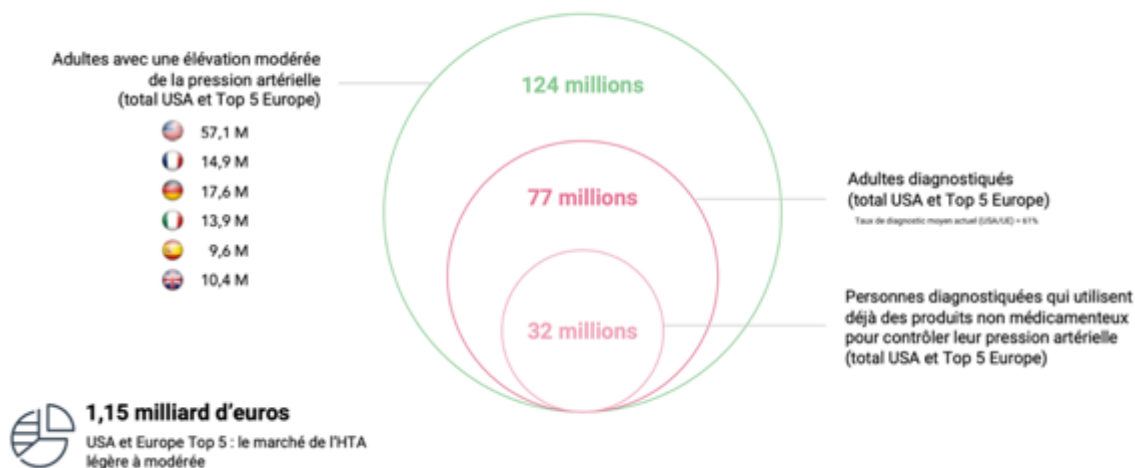
Une adaptation du mode de vie est d'abord nécessaire : maigrir en cas de surcharge pondérale, maîtriser sa consommation d'alcool (1 verre par jour) et l'apport en sel (< 5 grammes par jour), arrêter le tabac et pratiquer un exercice physique régulier (idéalement > 30 minutes par jour).

Pour les hypertensions importantes ou pour les patients dont le risque cardiovasculaire global est élevé, des traitements médicamenteux peuvent être prescrits (diurétiques, β -bloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par exemple).

Pour les élévations modérées de la pression artérielle, seuls quelques compléments alimentaires contenant du potassium disposent d'une allégation générique relative au contrôle de la pression artérielle. Mais aucun produit, en revanche, ne dispose d'une allégation propriétaire relative à la réduction de la pression artérielle, basée sur des études cliniques robustes.

Données de marché : un monde sous (hyper)tension

En moins de 45 ans, le nombre de personnes hypertendues est passé de 594 millions à plus de 1,1 milliard, soit une moyenne de 59,3 millions de nouveaux cas chaque année. En France, l'hypertension artérielle touche plus de 11 millions de personnes : près d'un adulte sur trois et d'une personne âgée de plus de 65 ans sur deux. Les autorités de santé estiment de surcroît que 3 à 4 millions de français ignorent qu'ils sont hypertendus.



➤ La NAFL, un état à risque de développer une NASH

Les Maladies Chroniques du Foie (MCF) représentent un sujet de santé publique et un réel fardeau économique, avec rien qu'aux États-Unis environ deux millions de décès imputables chaque année aux MCF⁵³. La stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est devenue l'une des premières causes de greffe de foie⁵⁴. La NASH est une forme sévère et chronique de la NAFL (stéatose hépatique non-alcoolique) qui apparaît dans un sous-groupe de patients présentant une résistance à l'insuline (IR) et/ou un syndrome métabolique tel que l'obésité. On estime que 40% des personnes atteintes de NAFL évolueront vers la NASH⁵⁵, une maladie qui se définit par la présence d'une stéatose hépatique avec inflammation hépatique et lésions hépatocytaires ou augmentation du volume des hépatocytes, avec ou sans fibrose. La NASH peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et, dans certains cas, vers un carcinome hépatocellulaire (HCC).

La NAFL, définie par une accumulation excessive de graisses dans le foie, peut être considérée comme un état à risque de développer une NASH⁵⁶. La prévalence de la NAFL, qui augmente rapidement dans les pays développés, est de l'ordre de 25% pour la population générale, mais elle atteint 50% chez les patients ayant une dyslipidémie, de 50% à 70% chez les patients diabétiques et 90% chez les obèses morbides⁵⁷.

Les NAFLDs (*Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases*) : un ensemble clinique, de l'état bénin à la cirrhose et au risque de cancer

Un large besoin de prévention contre l'épidémie des NAFLDs

À l'échelle mondiale, la prévalence des NAFLDs serait supérieure à 25%⁵⁸. Selon les estimations, elles toucheraient entre 50 et 70% des patients diabétiques⁵⁹, 60 à 75% des sujets obèses et 50% des sujets dyslipidémiques⁶⁰. Corrélié à la pandémie de diabète et d'obésité, le nombre de cas est en constante augmentation dans les pays industrialisés : les projections anticipent une croissance de + 21% pour la stéatose hépatique non-alcoolique et de + 63% pour la NASH à l'horizon 2030⁶¹.

Le Fatty Liver Index : un suivi de la stéatose hépatique réalisable en routine par le médecin traitant

Une des difficultés pour l'évaluation clinique de ces atteintes du foie réside dans le recours nécessaire à la biopsie hépatique. Néanmoins, des scores basés sur des examens courants existent et présentent l'avantage d'être facilement réalisables en médecine générale. C'est le cas du Fatty Liver Index (FLI), calculé à partir de 4 mesures réalisées en routine : le taux sanguin de triglycérides, l'Indice de Masse Corporelle, le dosage sanguin des Gamma Glutamyl Transférases (GGT) et la mesure du tour de taille. Le FLI peut constituer un marqueur indirect de la stéatose hépatique et être utilisé pour le dépistage et le suivi des patients chez qui la stéatose est suspectée⁶². Des techniques non-invasives d'imagerie sont également disponibles et présentent l'avantage d'être peu coûteuses et réitérables⁶³.

⁵³ Udompapa P et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(12):2031-41

⁵⁴ World Gastroenterology Organization 2012 guidelines (<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/naflid-nash/naflid-nash-english>)

⁵⁵ McPherson S et al. 2015;62(5):1148-55

⁵⁶ Vizuete J. et al., Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview of Present and Future Therapies, J Clin Transl Hepatol, 2017.

⁵⁷ Thèse de Larysa FEDCHUK

⁵⁸ Younossi Z.M. et al. Hepatology, 2016

⁵⁹ Anstee, Targher et al. 2013

⁶⁰ Assy, Kaita et al. 2000

⁶¹ Estes C. et al., Hepatology, 2018

⁶² Bedogni G., BMC Gastroenterology, 2006

⁶³ Papagianni M et al. World J Hepatol 2015;7(4):638-648

La NASH : une forme sévère et avancée de la stéatose hépatique

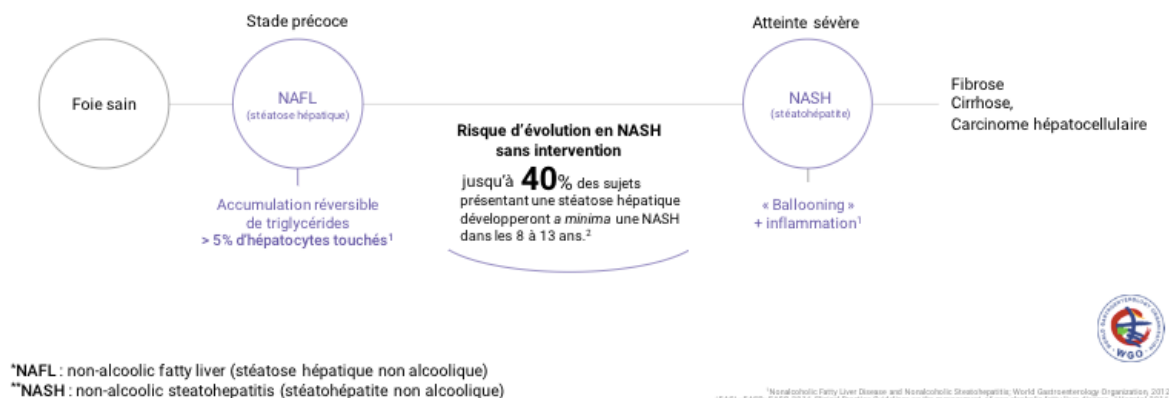
La stéatose hépatique correspond à une accumulation de graisses dans les cellules du foie. Dans la NASH, elle se complique d'une inflammation et de lésions tissulaires. D'un pronostic souvent sombre, – 38% de survie à 10 ans, la NASH peut évoluer vers une fibrose et une cirrhose, à l'origine d'une insuffisance hépatique et, dans certains cas, d'un cancer du foie⁶⁴.

Les études disponibles estiment que 40% des personnes atteintes de stéatose hépatique évolueront ainsi vers une NASH⁶⁵. Cette stéatose hépatique est considérée comme un état à risque de développer une NASH⁶⁶.

Il est estimé que la NASH deviendra la principale cause de greffe du foie d'ici 2020 et augmentera de 5 à 10 fois le risque de mortalité lié au foie⁶⁷. Aujourd'hui, rien qu'aux États-Unis, près de 80 millions d'adultes sont atteints de NAFL, dont plus de 30 millions ont développé une NASH parmi lesquels plus de 14 millions de personnes ont atteint le stade fibrotique de la maladie⁶⁸.

L'utilisation de produits d'accompagnement en plus des changements de mode de vie pour prévenir la NASH, à travers l'accompagnement de personnes à risques atteintes de NAFL, a déjà été envisagée. Néanmoins, à la connaissance de la Société, aucun produit de ce type n'a encore fait preuve d'une tolérance et d'une efficacité satisfaisantes scientifiquement et cliniquement démontrés permettant de bénéficier d'une allégation de santé de la part de l'EFSA et/ou de la FDA.

Le schéma ci-dessous illustre le positionnement stratégique de la Société pour ses produits dédiés à réduire des facteurs de risque et/ou à améliorer des états à risque de développer des maladies métaboliques, ici dans le cas de la NASH :



5.2.2 Le marché des compléments alimentaires : un marché dynamique et riche d'opportunités

Un marché dynamique

Valbiotis développe des produits à base notamment de plantes alimentaires et d'extraits végétaux, qui certes, répondent au statut réglementaire de complément alimentaire, mais qui, au regard des

⁶⁴ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis.

http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_long.pdf

⁶⁵ McPherson S et al. J Hepatol 2015;62(5):1148-55

⁶⁶ Vizuet J et al. J Clin Transl Hepatol 2017;5(1):67-75

⁶⁷ Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease. 13 novembre 2009(4)

⁶⁸ Wree A. et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:627-36 ; Angulo et al. Hepatology 1999;30(6):1356-62 ; Minervini et al. J Hepatology 2009;50:501-10

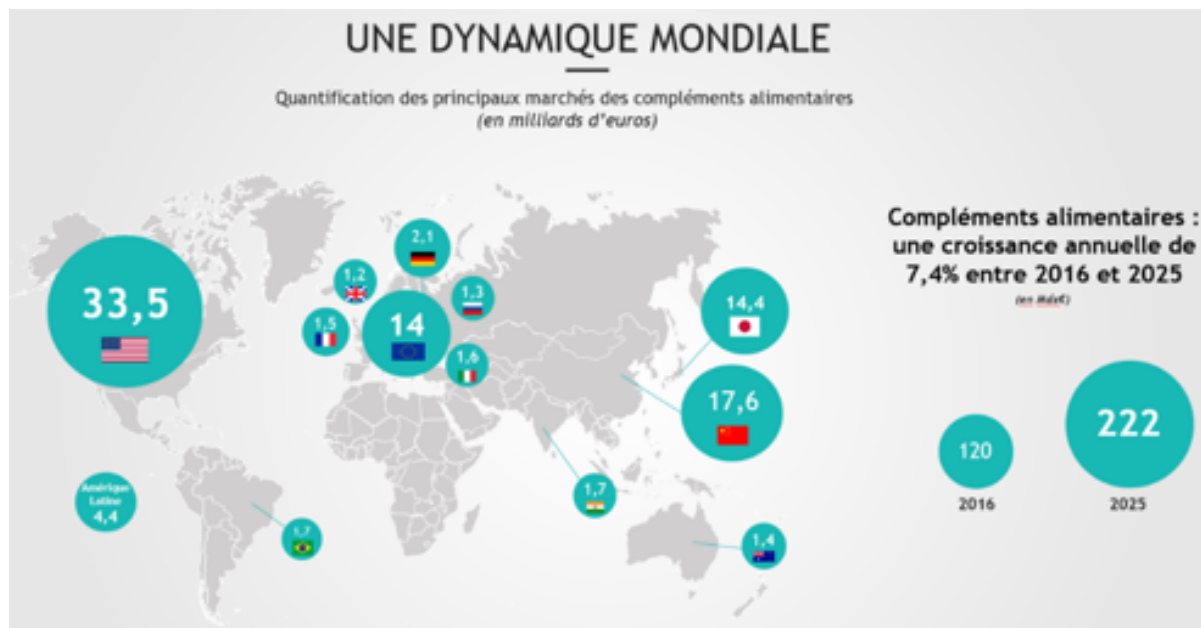
allégations de santé visées, et donc de la sécurité et de l'efficacité qu'ils peuvent démontrer, peuvent se positionner dans le marché de la prévention.

Avec un total de 121 milliards d'euros de revenus au niveau mondial à fin 2017⁶⁹, le marché des compléments alimentaires devrait doubler à l'horizon 2025 pour s'établir aux alentours de 216 milliards d'euros.

Cette croissance soutenue (+7,4% de croissance annuelle moyenne mondiale attendue entre 2015-2025) concerne l'ensemble des continents. Les prévisions de croissance annuelle moyenne par zone géographique sur la période 2015-2025 sont :

- Amérique du Nord : 7,2% ;
- Amérique Latine : 8,5% ;
- Europe Occidentale : 7% ;
- Europe de l'Est : 7% ;
- Asie Pacifique sans le Japon (APEJ) : 9,2% ;
- Japon : 6,4% ;
- Moyen-Orient / Afrique : 5,4%.

La carte ci-dessous présente la répartition par zone géographique des ventes de compléments alimentaires à fin 2015 dans le monde. Les États-Unis constituent le principal débouché avec plus de 33 milliards d'euros et l'Europe s'affirme également comme un marché important. Ces deux marchés seront ciblés en priorité par la Société. Par ailleurs l'Asie est une zone non négligeable avec des marchés déjà matures tels que le Japon ou en devenir tel que le marché chinois.



Source : Future Market Insights: Dietary Supplements Market – Driven by Increasing demand for Health Products: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment 2015 – 2025

Un marché porté par des tendances de fond

Le marché des compléments alimentaires est porté par quatre tendances de fonds :

- Une évolution de la demande vers des produits naturels à base de plantes et orientés « santé », les acheteurs de ces produits recherchant la naturalité et la qualité ;

⁶⁹ IQVIA, Consumer Health Global Market Insights, December 2017

- Une mobilisation croissante des industriels (groupes pharmaceutiques, industriels de l'agroalimentaire et PME spécialisées) pour développer de nombreux produits, afin de satisfaire les attentes du marché ;
- Une hyperinflation du coût des traitements thérapeutiques des pathologies et de leurs complications favorisant le décollage de solutions de prévention ;
- Une distribution multicanale possible : via les grandes et moyennes surfaces alimentaires, magasins spécialisés (diététiques, « bio »), les pharmacies, les parapharmacies, la vente à distance et la vente directe chez le particulier (assez développée aux États-Unis).

Ce contexte de marché, et notamment le durcissement récent du cadre réglementaire en matière de communication autour des produits, devrait être favorable aux acteurs aux exigences cliniques et scientifiques les plus poussées comme Valbiotis face à une offre pléthorique où seuls deux produits ont obtenu un avis favorable de l'EFSA pour une allégation de santé relative à la diminution d'un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires (Danacol® et Limicol®, tous deux dans le domaine de l'hypercholestérolémie).

Des industriels mobilisés

Les industriels ont commencé à intégrer des produits nutritionnels de prévention dans leur stratégie de développement et dans la prise en charge globale des pathologies en combinant le volet préventif à leur gamme curative.

Plusieurs exemples illustrent cette tendance :

- Johnson & Johnson, l'un des leaders mondiaux dans le domaine de la pharmacie associe déjà compléments alimentaires et médicaments autour d'une même pathologie. Ainsi, le laboratoire commercialise Microlax® comme un médicament en cas de constipation aiguë et Microfibre +® comme un complément alimentaire pour restaurer la flore intestinale une fois cet épisode pathologique aigu passé ou simplement entretenir la flore intestinale régulièrement afin d'éviter la récurrence d'une constipation aiguë. C'est également le cas pour la diarrhée avec Imodium® (médicament) et Imoflora® (complément alimentaire) ;

- Danone est l'un des deux seuls industriels à avoir obtenu au niveau européen un avis favorable de l'EFSA pour une allégation de santé relative à la réduction d'un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires. A travers cet avis validé par la Commission Européenne, Danone peut communiquer envers le grand public et les professionnels de santé sur une promesse santé forte et explicite ;

- Dans un entretien cité par le site eyepharmaceutical.com⁷⁰, Greg BEHAR, le CEO de Nestlé Health Science estime : « D'un point de vue du risque, notre portefeuille est équilibré entre le Consumer Care et la Nutrition médicale, par conséquent notre profil de risque est plus faible que celui de la pharma. La nouvelle thérapie nutritionnelle a un profil de risque similaire mais aussi un temps de développement plus rapide ». Il poursuit : « Parmi les nombreuses batailles à mener, il faut que la nutrition soit reconnue par les consommateurs, les professionnels de la santé, les organismes de réglementation et les payeurs en tant que composante essentielle de la prévention et du traitement de la maladie ».

Le partenariat signé par Valbiotis s'inscrit dans cette tendance mondiale de prévention par des produits de nutrition santé et valide le business model de la Société.

⁷⁰ <http://social.eyeforpharma.com/commercial/pharmas-nutritional-value>

5.3 ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE L'ÉMETTEUR

2014

- **Février** : Création de la Société.
- **Octobre** : Dépôt du premier brevet VALBIOTIS.001 FR 1460064 (copropriété Valbiotis / Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont Auvergne) / Université de La Rochelle / CNRS).
- **Novembre** : 1^{er} tour de financement pour près de 700 K€ réalisé auprès de SOFIMAC Partners et Poitou-Charentes Innovation.
- **Décembre** : Obtention de la première avance remboursable d'un montant de 205 K€ auprès de Bpifrance en soutien de son programme de recherche VAL-63, qui aboutira en juillet 2015 à la découverte de la substance active « TOTUM•63 », pour les travaux précliniques et le lancement ultérieur d'une étude clinique de Phase IIA.

2015

- **Janvier** : Signature de l'accord cadre de collaboration de recherche entre Valbiotis, l'Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont Auvergne), l'Université de La Rochelle, et le CNRS.
- **Février** : Obtention du statut fiscal JEI (Jeunes Entreprises Innovantes).
- **Avril** : Sélection par le magazine « Challenges » dans le cadre de son dossier « 100 start-up où investir 2015 ».
- **Juillet** :
 - Lauréat du Prix du Ministère de la Recherche pour l'Innovation « I-Lab 2015 » dans la catégorie « Création-Développement » avec attribution d'une subvention de 200 K€.
 - Découverte de « TOTUM•63 », substance active, socle des développements futurs des produits VALEDIA®, VAL-63 NAFLD et VAL-630.
 - Signature du règlement de copropriété et d'exploitation portant sur le Brevet VALBIOTIS.001 et ses extensions entre la Société, l'Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont-Auvergne), l'Université de La Rochelle et le CNRS.
- **Octobre** :
 - Phase PCT du brevet VALBIOTIS.001 sous priorité de la demande française. Anticipation de la phase nationale aux États-Unis.
 - Dépôt du brevet VALBIOTIS.002 FR 1559965 (copropriété Valbiotis / Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont-Auvergne)).

2016

- **Janvier** :
 - Début de la collaboration avec l'Université de Leiden (Pays-Bas).
 - Signature du règlement de copropriété et d'exploitation portant sur le brevet VALBIOTIS02 et ses extensions entre la Société et l'Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont-Auvergne).
- **Février** : Ouverture d'un établissement secondaire dédié à la recherche à Clermont-Ferrand permettant d'être au plus près également de l'Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont Auvergne) avec laquelle la Société collabore étroitement.
- **Mars** : Soutien du Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) d'un montant maximum de 890 K€ pour son programme de recherche VAL-070.

- **Avril :**
 - 2ème tour de financement pour près de 900 K€ souscrit par SOFIMAC Partners, Poitou-Charentes Innovation et Nestadio Capital.
 - Sélection par l’American Diabetes Association (ADA) référent dans ce domaine pour participer à son 76^{ème} évènement mondial de sessions scientifiques sur les dernières avancées internationales dans le domaine du diabète, tenu en juin 2016 à La Nouvelle Orléans.
 - Autorisation de l’ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour le lancement de l’étude clinique de Phase I/II sur la substance active TOTUM•63.
- **Mai :** Subvention du Fonds Régional Innovation de la région Aquitaine Limousin Poitou Charentes pour la participation au financement de l’étude clinique de Phase I/II menée sur TOTUM•63.
- **Juillet :** production du premier lot industriel de VALEDIA® sous forme de gélules.
- **Septembre :** Autorisation de l’ANSM pour le lancement de l’étude clinique de Phase I/II sur Lpd64 (Lipidrive®).
- **Octobre :**
 - Obtention d’une avance remboursable d’un montant de 219 K€ auprès de Bpifrance en soutien de son programme de recherche VAL-63000 sur le développement d’un candidat médicament.
 - Phase PCT du brevet VALBIOTIS.002 sous priorité de la demande française. Anticipation de la phase nationale aux États-Unis.
 - Autorisation de l’ANSM pour le lancement de l’étude clinique de Phase I/II sur VAL-070.
 - Production du premier lot industriel de VALEDIA® sous forme de sticks (poudre à reconstituer dans de l’eau, arôme cassis naturel) validant la faisabilité industrielle d’une galénique sous forme de boissons.
- **Novembre :**
 - Autorisation de l’ANSM pour le lancement de l’étude clinique de Phase IIA sur la substance active de VALEDIA®, TOTUM•63.
 - Qualification Entreprise Innovante obtenue auprès de Bpifrance et membre du réseau Bpifrance Excellence.
- **Décembre :**
 - Premier volontaire inclus dans l’essai clinique de Phase IIA sur la substance active de VALEDIA®, TOTUM•63.
 - Délivrance du brevet France VALBIOTIS.001.

2017

- **Janvier :**
 - Présentation des résultats précliniques obtenus sur LpD64 (Lipidrive®) au Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology (Colorado, États-Unis).
 - Premier volontaire inclus dans l’essai clinique de Phase I/II sur VAL-070.
- **Février :**
 - Rapport aux normes ICH positif sur l’étude clinique de Phase I/II démontrant la sécurité de la substance active TOTUM•63 et apportant des preuves de concept sur l’efficacité sur le métabolisme des glucides et de l’insuline chez l’Homme.
 - Dépôt du brevet VALBIOTIS.003 FR 17700144 (copropriété Valbiotis / Université Clermont Auvergne (anciennement Université Blaise Pascal) / Université de La Rochelle / CNRS).

- Début des dépôts pour les phases nationales pour le brevet VALBIOTIS.001 sous priorité de la demande française dans 63 pays.
- **Mars :**
 - Transformation de la Société en société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance. Le Directoire est composé de Sébastien PELTIER (Président), Philippe CHARIER et Jocelyn PINEAU.
 - Émission d'un emprunt obligataire convertible de 1 500 K€ permettant à la Société d'assurer, en complément de l'obtention d'un prêt auprès de la BPI de 350 K€, ses développements à horizon du troisième trimestre 2018 en maintenant les développements actuels et l'effectif actuel de la Société.
 - Présentation de résultats précliniques obtenus sur TOTUM•63 au Congrès de la Société Francophone du Diabète.
- **Mai :** Prêt à taux zéro de 350 K€ auprès de Bpifrance afin de participer au financement de l'étude clinique multicentrique et internationale de Phase IIB1 - REVERSE-IT - sur la substance active de VALEDIA®, TOTUM•63.
- **Juin :**
 - Introduction en bourse de Valbiotis et augmentation de capital de près de 12.5 millions d'euros sur le marché Euronext Growth (ex Alternext Paris).
 - Valbiotis sélectionnée pour présenter les résultats de l'étude clinique de Phase I/II lors des 77èmes Sessions Scientifiques de l'American Diabetes Association à San Diego (Californie, USA).
- **Novembre :**
 - Soutien des partenaires institutionnels publics à hauteur de 1.05 million d'euros (subvention de 350 K€ de la Région Nouvelle-Aquitaine ; prêt à taux zéro de 250 K€ et prêt amorçage FEI de 350 K€ de Bpifrance ; avance remboursable de 100 K€ du Fonds mutualisé de revitalisation du Puy de Dôme).

2018

- **Janvier :**
 - Première participation à la conférence annuelle J.P. Morgan Healthcare à San Francisco.
 - Effet significatif de TOTUM•63 sur les déséquilibres du microbiote associés aux maladies métaboliques (préclinique).
- **Février :** Annonce de la fin du recrutement de l'étude clinique de Phase I/II de VAL-070.
- **Mars :** Obtention d'un brevet stratégique pour TOTUM•63 aux États-Unis.
- **Juillet :** Annonce des résultats positifs de l'étude clinique pilote de Phase I/II de VAL-070-TOTUM•070 dans l'hypercholestérolémie.
- **Août :** Nomination de Pascal SIRVENT au Directoire.
- **Septembre :**
 - Succès de l'étude clinique de Phase I/II de LpD64 chez des personnes obèses.
 - Lancement opérationnel de la plateforme de Discovery et de Recherche Préclinique à Riom (outil de pointe aux standards BPL sur 1200 m²).
- **Octobre :**
 - Augmentation de capital par placement privé d'un montant de 2.3 millions d'euros.
 - Présentation de données majeures pour l'obtention de l'allégation santé au 54^{ème} congrès de l'EASD à Berlin (caractérisation in-vivo d'un mode d'action multicible innovant sur 5 organes clés pour la réduction du risque de diabète de type 2).
 - Signature d'un partenariat scientifique avec CarMeN, laboratoire de recherche biomédicale dans le domaine des maladies métaboliques.
- **Novembre :** Annonce d'un nouveau champ d'application supplémentaire de VALEDIA® dans la prévention de la NASH (réversion complète de la stéatose hépatique dans un modèle

préclinique in vivo ; mécanisme d'action sur 3 cibles clés de la stéatose hépatique présenté en novembre 2018 au congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) à San Francisco).

2019

- **Janvier** : Nomination de Josep INFESTA, expert mondial en Consumer Healthcare, Head of Global Business Development (consultant externe).
- **Février** :
 - Nomination de Murielle CAZAUBIEL au Directoire.
 - Obtention du brevet européen pour TOTUM•63.
- **Mars** : Communication des premières données de marché du prédiabète montrant un potentiel considérable pour TOTUM•63.
- **Avril** : Obtention de deux subventions pour un montant total de 885 000 € (536 866 € accordés par la Région Nouvelle-Aquitaine et 350 000 € de la part de la Région Auvergne-Rhône-Alpes et de l'État).
- **Mai** : Réussite de la transposition industrielle de TOTUM•63 aux normes nord-américaines et européennes en collaboration avec le groupe Pierre Fabre.
- **Juin** : Présentation de nouvelles données sur TOTUM•63 issues d'une étude indépendante menée par le Pr Bruno GUIGAS à l'Université de Leiden (Pays-Bas) pour la prévention des maladies métaboliques aux 79^{èmes} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association, (réduction de l'inflammation dans le tissu adipeux viscéral, l'un des mécanismes à l'origine du diabète de type 2 et des maladies métaboliques, confirmation de l'efficacité de TOTUM•63 sur le métabolisme des glucides et des lipides) à San Francisco.
- **Juillet** : Annonce des résultats positifs (« topline data ») de l'étude clinique de Phase IIA de TOTUM•63 devenant le premier produit à l'efficacité démontrée chez les personnes prédiabétiques (réduction *versus* placebo de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale ; diminution *versus* placebo du poids corporel et du tour de taille).
- **Septembre** :
 - Annonce des résultats complémentaires positifs de Phase IIA de TOTUM•63 sur le métabolisme des lipides et l'hypertension artérielle.
 - Présentation au congrès annuel de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) des résultats positifs de TOTUM•63 réalisée par le laboratoire CarMeN de Lyon (correction significative de la sécrétion de trois hormones centrales pour la régulation de la glycémie dans un modèle préclinique de maladie métabolique).
- **Octobre** : Succès de l'augmentation de capital avec maintien du DPS pour un montant brut de 7,2 millions d'euros.

2020

- **Février** : Signature d'un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63 (partenariat garantissant le financement des dernières phases de développement clinique de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes ; accord comprenant également l'approvisionnement de Nestlé Health Science représentant une source de revenus supplémentaires).
- **Avril** :
 - Lancement de la dernière phase de développement clinique de TOTUM•63 (étude clinique pivot internationale de 600 personnes (REVERSE-IT) conçue avec les équipes de Nestlé Health Science et financée par ce partenariat ; objectif principal est de confirmer les résultats positifs de Phase II sur la glycémie à jeun).

- Annonce de l'accélération du développement clinique du portefeuille dans la réduction du risque cardiovasculaire (réduction du LDL-cholestérol (TOTUM•070) et réduction de la pression artérielle (TOTUM•854) et de la diminution de la stéatose hépatique (TOTUM•448). Ces deux programmes bénéficient d'un soutien de Bpifrance à hauteur de 630 K€ (avance remboursable et prêt innovation).
- Le Directoire a constaté l'émission de 10.200 actions nouvelles par exercice de BSA Partenaires et de BSA COS2016.
- **Juin :**
 - La Société est sélectionnée aux 80^{èmes} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association pour présenter les résultats cliniques de Phase II de TOTUM•63 dans le prédiabète.
- **Juillet :**
 - La Société annonce avoir obtenu les autorisations de lancer de l'étude clinique internationale de Phase II/III REVERSE-IT avec TOTUM•63, pour la réduction des facteurs de risque du diabète de type 2 auprès du CPP (Comité de Protection des Personnes) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).
 - La Société annonce la première visite du premier patient dans l'étude clinique REVERSE-IT sur TOTUM•63, déclenchant un paiement d'étape de 3 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science, venant renforcer la trésorerie de Valbiotis.
 - La Société annonce l'ouverture de son capital au fonds AMIRAL GESTION, sur la base d'un prix d'action de 4,50€ extériorisant une surcote de 5,4% par rapport au cours de bourse du 16 juillet 2020. Ce placement privé est d'un montant brut de 2 M€.
 - La Société annonce sa position de trésorerie au 30 juin 2020 d'un montant de 10,9 M€ auxquels il faut ajouter le paiement d'étape de 3 millions de francs suisses issus du partenariat avec Nestlé, les 2 millions d'euros de l'augmentation de capital par placement privé de juillet, les 3 millions d'euros du Prêt Garanti par l'État (PGE) obtenu auprès du consortium bancaire constitué par Bpifrance, Société Générale et BNPParibas.
- **Septembre :**
 - La Société annonce l'obtention du brevet américain et européen pour TOTUM•070 dans la réduction de l'hypercholestérolémie.
 - La Société est sélectionnée pour présenter 3 études sur >>TOTUM•63 par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD).
- **Octobre :**
 - La Société intègre l'indice EnterNext PEA-PME 150 d'Euronext Paris.
 - La Société présente les premières données de marché de l'hypercholestérolémie-LDL non traitée pour TOTUM•070 et annonce l'initiation de l'étude clinique de Phase II HEART.

2021

- **Janvier :**
 - La Société annonce sa participation à la 39^{ème} conférence annuelle J.P. Morgan Healthcare ainsi qu'au BioConnect de H.C. Wainwright.
- **Février :**
 - La Société est autorisée à lancer l'étude clinique multicentrique de Phase II HEART avec TOTUM•070, pour la réduction du taux de LDL-cholestérol sanguin.
 - La Société annonce la Première Visite du Premier Patient dans l'étude clinique de Phase II HEART sur TOTUM•070 et intensifie son programme de recherche contre l'hypercholestérolémie en 2021.

- **Mars :**
 - La Société est sélectionnée pour présenter des résultats de TOTUM•854 dans l'hypertension artérielle au congrès annuel de l'European Society of Hypertension (ESH) et de l'International Society of Hypertension (ISH) en avril 2021.
 - La Société obtient la certification ISO 9001 pour ses activités de « Conception, développement et maîtrise de la production de solutions de prévention et de lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires ».
- **Avril :**
 - La Société dévoile de résultats précliniques positifs de TOTUM•854 dans la prévention de l'hypertension artérielle au congrès annuel de l'ESH-ISH et annonce l'accélération du développement afin d'avancer l'horizon de commercialisation jusqu'à 3 ans pour la conquête d'un marché adressable de plus d'un milliard d'euros.
 - La Société lance une augmentation de capital par placement privé au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n°2017/1129 du 14 juin 2017. et annonce son très large succès (montant de 15 millions d'euros avec l'émission de 1 930 000 actions au prix de 7,80 €).
- **Mai :**
 - La Société annonce l'obtention du brevet pour sa substance active TOTUM•63 en Chine, une vaste marché potentiel pour la prévention du diabète de type 2 et des maladies métaboliques.
 - La Société bénéficie d'un soutien de Bpifrance de 1,25 million d'euros.
- **Juin :**
 - La Société annonce la publication des premiers articles scientifiques sur TOTUM•63 dans trois revues internationales, décrivant son mécanisme d'action multicible.
 - La Société annonce la nomination de Sébastien BESSY, expert international en Consumer Healthcare, au poste de Directeur des Opérations Marketing et Commerciales.
 - La Société annonce la réalisation de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF de l'Université Laval à Québec, en partenariat avec Nestlé Health Science.
- **Septembre :**
 - La Société annonce la fin du recrutement de l'étude clinique de Phase II HEART conduite avec TOTUM•070 contre l'hypercholestérolémie, facteur de risque des maladies cardiovasculaires.
 - La Société consolide son développement de solutions de santé naturelles innovantes en intégrant l'exploration de micro-algues produites en Nouvelle-Calédonie, au travers d'un accord exclusif avec l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER.
 - La Société fait le point sur ses activités et publie son rapport financier pour le premier semestre 2021.
- **Novembre :**
 - La Société annonce des résultats précliniques positifs de TOTUM•070 contre l'hypercholestérolémie, sélectionnés et présentés au congrès annuel de l'American Heart Association (AHA).
- **Décembre :**
 - La Société annonce avoir soumis aux autorités compétentes les trois protocoles cliniques pour TOTUM•854 indiqué dans la réduction de la pression artérielle et présente son plan de développement clinique complet.

2022

- **Janvier :**
 - La Société annonce une accélération du calendrier clinique sur des indications majeures : des résultats attendus en 2022 dans le prédiabète, l'hypercholestérolémie et la pression artérielle.
- **Février :**
 - La Société annonce avoir reçu les autorisations de lancer les deux études cliniques de Phase II/III INSIGHT et INSIGHT 2, dernière étape du développement de TOTUM•854 pour la réduction de la pression artérielle.
- **Mars :**
 - La Société annonce une évolution prochaine de son Directoire. Départ programmé au 30 juin 2022 de Jocelyn PINEAU, Directeur Administratif et Financier et membre du Directoire. Recrutement d'un nouveau Directeur Administratif et Financier expérimenté pour accompagner le développement de Valbiotis en tant qu'acteur innovant dans la nutrition santé.
 - La Société publie ses résultats annuels 2021.
 - La Société renforce son engagement dans la RSE en signant le Global Compact des Nations Unies et en adhérant au Pacte Mondial Réseau France.
 - La Société annonce les résultats positifs de l'étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action de TOTUM•070 contre l'hypercholestérolémie.
- **Avril :**
 - La Société annonce la première visite du premier patient dans l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 réalisée par l'INAF en partenariat avec Nestlé Health Science.

5.4 STRATÉGIE ET OBJECTIFS

Créée en février 2014, Valbiotis est une entreprise française de Recherche et Développement engagée dans l'innovation scientifique, pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Elle développe des produits à base, notamment, de plantes alimentaires et d'extraits végétaux. Ces produits sont destinés en particulier à réduire des facteurs de risque de certaines maladies métaboliques (diabète de type 2, NASH, maladies cardiovasculaires), pour lesquelles les besoins médicaux sont non satisfaits, afin de retarder leur apparition, voire d'éviter qu'un état à risque n'évolue vers une pathologie.

Pour adresser ces populations à risque de développer des maladies métaboliques, la Société a fait le choix d'un statut réglementaire « alimentaire » et non pharmaceutique. Ce statut permet de positionner des produits non pas en traitement d'une pathologie, ce qui relèverait du statut médicament, mais en prévention de pathologies via la réduction de facteurs de risque chez des populations à risque. La communication d'un tel bénéfice santé est extrêmement réglementée et nécessite l'obtention d'allégation(s) de santé spécifique(s) délivrée(s) par la Commission Européenne après avis favorable de l'EFSA (*European Food Safety Authority* ou AESA - *Autorité Européenne de Sécurité des Aliments*) pour l'Europe, et par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour les États-Unis. Ainsi, la Société a organisé ses travaux de Recherche et Développement en vue de solliciter, notamment, pour la plupart de ses produits :

- Pour l'Europe, une allégation de santé propriétaire relative à la réduction d'un facteur de risque de maladie auprès de l'EFSA ;
- Pour les États-Unis, une allégation de santé relative à la diminution d'un facteur de risque de maladie ou une allégation de santé relative directement à la réduction du risque de maladie, selon le niveau de preuves que la Société pourra apporter, auprès de la FDA.

Cette allégation permet de conférer au produit concerné un positionnement santé fort, nouveau, dans un contexte de besoins médicaux non satisfaits. La délivrance par les autorités de telles allégations relève d'un processus très strict et rigoureux qui requiert notamment la mise en œuvre d'études précliniques et d'études cliniques sur des populations cibles selon les mêmes standards que ceux exigés dans l'industrie pharmaceutique démontrant la sécurité et l'efficacité non équivoques du produit.

Dès 2014, les travaux de criblage réalisés dans le cadre d'un programme de recherche nommé VAL-63 ont permis d'identifier cinq extraits végétaux qui, individuellement, avaient des résultats sensibles sur les souris diabétiques. En les combinant, la Société a mis en évidence un effet de synergie important (l'impact de la combinaison était supérieur à la somme des impacts individuels). Cette combinaison d'extraits végétaux a ensuite été perfectionnée pour aboutir à la mise au point de « TOTUM•63 », une substance active au mécanisme d'action pléiotropique qui agit sur plusieurs paramètres métaboliques clés de la physiopathologie du diabète de type 2.

TOTUM•63, la substance active la plus avancée du portefeuille de la Société, est destinée à réduire le risque de diabète de type 2 et cible prioritairement les populations prédiabétiques. TOTUM•63 s'est déjà révélé sûr et efficace chez des volontaires sains lors d'une étude clinique de Phase I/II. Les résultats d'une étude internationale de Phase II randomisée et contrôlée contre placebo ont montré que TOTUM•63 réduisait le taux de glycémie à jeun et à 2 heures, deux facteurs de risque de diabète de type 2, par rapport au placebo. Chez ces sujets, qui présentaient également une obésité abdominale, TOTUM•63 a aussi significativement réduit le poids corporel et le tour de taille.

En plus de ses produits dédiés à la prévention de maladies métaboliques ayant vocation à obtenir une allégation santé relative à la diminution d'un facteur de risque de maladie ou relative au fonctionnement normal d'une fonction de l'organisme, la Société pourrait également développer des produits de nutrition médicale destinés à des patients ayant des besoins nutritionnels spécifiques. Ces produits pourraient faire l'objet d'un avis des autorités réglementaires validant que le produit répond bien à la réglementation de ce type de produit.

À l'occasion de son augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription (DPS) des actionnaires en octobre 2019, la Société s'était fixée deux objectifs prioritaires :

1. La conclusion d'un partenariat stratégique avec un acteur majeur de la santé. Avec l'ambition de le conclure au plus tard en 2020, cet accord confierait au partenaire une double mission :
 - Le financement (au-delà du produit net de la présente opération d'augmentation de capital avec maintien du DPS) de la finalisation du programme clinique de TOTUM•63 (anciennement mentionné avec le nom de marque VALEDIA®) afin de déposer une demande d'allégation de santé relative à la réduction d'un facteur de risque de développer un diabète de type 2, auprès des autorités européennes (EFSA) et nord-américaines (FDA) ; et
 - La mise sur le marché et la commercialisation de TOTUM•63 à l'échelle internationale à destination des personnes prédiabétiques. Fort des étapes franchies par la Société depuis son introduction en Bourse, TOTUM•63 est déjà commercialisable en Europe. Le partenaire aura ainsi le choix de mettre sur le marché TOTUM•63 avant même l'obtention de l'allégation de santé. Il pourrait en effet considérer que les résultats cliniques existants sont déjà suffisamment probants pour concentrer ses efforts marketing vers des professionnels de santé sans recourir à la communication du « bénéfice santé » (objet de l'allégation) auprès du consommateur final. Dans ce contexte, l'ambition d'obtention d'une allégation en 2021 peut être confirmée mais reste logiquement conditionnée par la date de conclusion de l'accord avec le futur partenaire et la stratégie de mise sur le marché qu'il souhaitera privilégier.

2. Le lancement concomitant des deux dernières études de Phase IIB de TOTUM•63 afin de finaliser le programme clinique de TOTUM•63 qui ne nécessite pas de Phase III. L'obtention des allégations de santé relative à la réduction d'un facteur de risque de développer un diabète de type 2 auprès de l'EFSA en Europe et de la FDA aux États-Unis constituerait en effet un atout supplémentaire pour valoriser TOTUM•63 sur ces deux marchés stratégiques.

En février 2020, la Société a annoncé la signature d'un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63, substance active issue du végétal ayant cliniquement démontré des bénéfices métaboliques chez les prédiabétiques :

- La position de leader mondial de Nestlé Health Science et son engagement dans les maladies métaboliques soutiendront le développement et la commercialisation mondiale de TOTUM•63 ;
- Un partenariat stratégique qui garantit le financement des dernières phases de développement clinique de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes ;
- L'accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes ;
- L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la Société, représentant une source de revenus supplémentaires ;
- La commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé ;
- Dans le cadre de l'accord, un comité de pilotage conjoint aux deux sociétés a été créé afin de superviser le développement clinique, les questions réglementaires, l'approvisionnement et la commercialisation.

Suite à ce partenariat stratégique, la Société a actualisé en avril 2020 le plan de développement clinique de TOTUM•63.

En juillet 2020, la Société a annoncé avoir obtenu les autorisations de lancer l'étude clinique internationale de Phase II/III REVERSE-IT avec TOTUM•63, pour la réduction des facteurs de risque du diabète de type 2 de la part du CPP (Comité de Protection des Personnes) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Suite à cette première annonce, la Société a annoncé, le 15 juillet 2020, la première visite du premier patient marquant le lancement effectif de l'étude et déclenchant un paiement d'étape de 3 millions de francs suisses de la part de Nestlé. L'étude REVERSE-IT est conduite sous l'expertise scientifique du Pr Samy HADJADJ, diabétologue et endocrinologue au CHU de Nantes et à l'Institut du thorax. Cette étude de Phase II/III a été conçue avec les équipes de Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique signé en février 2020. Cette étude inclura 600 personnes avec une altération du métabolisme du glucose, de l'élévation modérée de la glycémie à jeun au diabète de type 2 non traité (stade précoce). Le critère principal de l'étude est la réduction de la glycémie à jeun. Le dépôt du dossier allégation auprès des autorités compétentes se fera une fois l'étude clinique REVERSE-IT achevée soit fin 2022 (ce dépôt du dossier était initialement prévu en 2021).

Précédemment au partenariat avec Nestlé Health Science et comme indiqué dans le rapport financier annuel 2019 publié et déposé le 21 avril 2020, le pipeline de la Société comprenait six produits au stade de développement clinique :

- TOTUM•63 destiné aux personnes prédiabétiques avec l'objectif d'obtention d'une allégation santé relative à la diminution du risque de diabète de type 2 ;

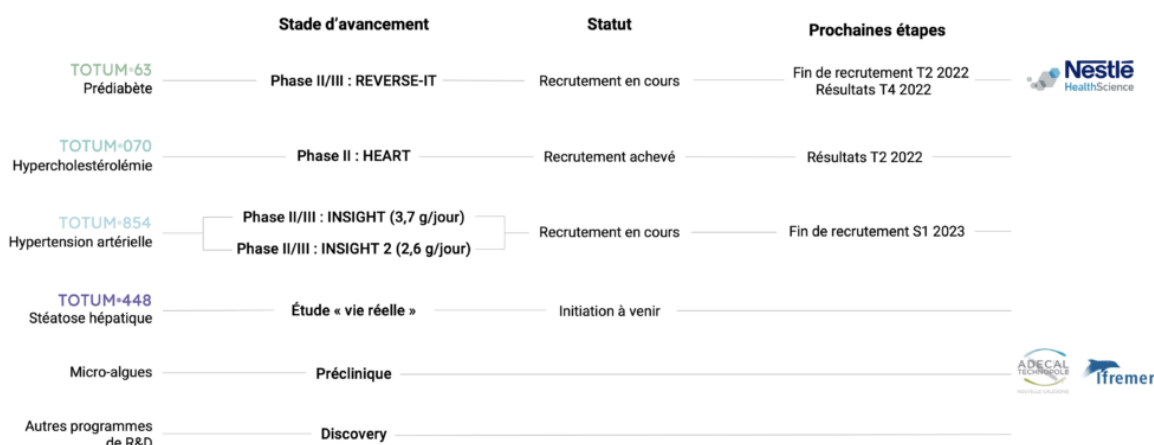
- TOTUM•63 destiné aux personnes présentant une stéatose hépatique, un état à risque de développer une NASH. La NASH (stéatohépatite non-alcoolique) est une forme avancée de la NAFL ou stéatose hépatique non-alcoolique (équivalent du terme anglais « non alcoholic fatty liver ») ;
- TOTUM•63 destiné aux personnes présentant une hypertension artérielle légère à modérée avec l'objectif d'une allégation santé relative à la diminution du risque cardiovasculaire ;
- TOTUM•07 destiné aux personnes présentant une hypercholestérolémie légère à modérée avec l'objectif d'une allégation santé relative à la diminution du risque cardiovasculaire ;
- LpD64 destiné à la prise en charge du surpoids et de l'obésité ;
- VAL-630, produit de nutrition médicale destiné à des patients atteints d'une NASH, dont la substance active était TOTUM•63.

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour les indications stéatose hépatique et hypertension artérielle, de même que le développement du produit de nutrition médicale VAL-630. Les développements pour les indications stéatose hépatique et hypertension artérielle continuent à travers deux autres substances actives, respectivement TOTUM•448 et TOTUM•854, issues du programme VAL-63. TOTUM•854 et TOTUM•448, comme mentionné dans les communiqués de presse du 05 février et du 16 avril 2020, sont des substances actives issues du programme de recherche VAL-63 dont est également issu TOTUM•63. Ces deux substances actives ont été optimisées afin de cibler au mieux leurs applications respectives. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche préclinique et de première preuve de concept clinique. Ces deux substances étant composées uniquement d'extraits végétaux alimentaires, elles peuvent entrer directement en Phase II de développement clinique. La Société a également fait le choix d'arrêter le développement de LpD64.

Enfin, comme annoncé dans le rapport financier annuel 2019, la Société a changé la dénomination des phases de développement clinique nécessaires à l'obtention d'une allégation santé de manière à être plus compréhensible par ses différentes audiences. Le développement clinique comprend désormais les dénominations suivantes :

- Phase I/II qui a pour objectif de valider la sécurité et la tolérance. Cette phase pourrait ne pas avoir lieu sur certaines substances en raison de leur caractère alimentaire ;
- Phase II qui a pour objectif d'obtenir une preuve de concept de l'efficacité de la substance active sur population cible ;
- Phase II/III ou Phase pivotale, dernière phase de développement clinique avant la soumission du dossier d'allégation de santé auprès des autorités compétentes.

Ainsi, le portefeuille produits de la Société se présente comme suit :



- **TOTUM•63**, pour la réduction du risque de diabète de type 2. TOTUM•63 s'est déjà révélé sûr et efficace chez des volontaires sains lors d'une étude clinique de Phase I/II. Les résultats d'une étude internationale de Phase II randomisée et contrôlée contre placebo ont montré que TOTUM•63 réduisait le taux de glycémie à jeun et à 2 heures, deux facteurs de risque de diabète de type 2, par rapport au placebo. Chez ces sujets, qui présentaient également une obésité abdominale, TOTUM•63 a aussi significativement réduit le poids corporel et le tour de taille. À la suite de ces résultats et avec l'accord des autorités, la Société a annoncé en juillet 2020 le lancement de l'étude pivot de Phase II/III, REVERSE-IT, menée sur 600 volontaires hyperglycémiques, ainsi que la première visite du premier patient. Les résultats de cette étude initialement attendus mi-2022 devraient être publiés au quatrième trimestre 2022 (comme annoncé par la Société en janvier 2022).

En complément, une étude exploratoire de mode d'action est menée par l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF) de l'université Laval, au Québec. Cette étude porte sur 20 volontaires et explorera de nombreux paramètres mécanistiques de la physiopathologie du prédiabète et du diabète de type 2 ([communiqué de presse du 28 avril 2022](#)). Ces résultats devraient permettre le dépôt d'un dossier de demande d'allégation santé auprès des autorités.

En février 2020, la Société a signé un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63. Ce partenariat garantit le financement des dernières phases de développement de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. Cet accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. La Société a déjà reçu à ce jour 8 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science. L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la Société, constituant une source de revenus supplémentaires. Enfin, la commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé.

- **TOTUM•070**, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. L'étude clinique de Phase I/II achevée à la fin du premier semestre 2018 a démontré la sécurité et la tolérance de TOTUM•070 et a établi le LDL-cholestérol comme critère principal du développement clinique de Phase II. L'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART, a débuté en février 2021, pour des résultats attendus au second trimestre 2022, le dernier patient dans l'étude ayant été recruté.

Parallèlement, l'étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, menée en ouvert sur 10 volontaires, a livré des résultats positifs le 29 mars 2022. Elle combinait évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines.

- **TOTUM•854**, destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Après la présentation des données précliniques positives au congrès annuel de l'ESH-ISH en avril 2021, la Société a annoncé l'accélération du développement clinique avec 3 études :

- une étude de Phase II/III, INSIGHT, pivotale internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 3,7 g/jour sur 400 volontaires dont la fin du recrutement est attendue au premier semestre 2023 ;
- une étude de Phase II/III, INSIGHT 2, internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 2,6 g/jour menée parallèlement sur 400 volontaires avec une fin de recrutement attendue au premier semestre 2023 ;
- une troisième étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•854, afin de caractériser ses métabolites et d'identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines, menée en France sur 10 volontaires.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation santé complet.

- **TOTUM•448**, quatrième substance active du portefeuille de Valbiotis, est développée pour répondre aux besoins non satisfaits dans la prise en charge des atteintes métaboliques du foie : la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcooliques (NAFL et NASH). Le plan de développement a été actualisé pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails de ce plan de développement seront annoncés ultérieurement.

Agissant notamment sur les états à risque reconnus de maladies métaboliques, la Société estime pouvoir se positionner idéalement pour proposer, dans un second temps, des traitements à destination des populations n'étant plus à risque mais devenues pathologiques, des traitements qui relèveront cette fois du statut de médicament et visant plus particulièrement le diabète de type 2, l'obésité et la NASH.

La Société considère cette évolution comme naturelle. Des compositions de plantes à l'efficacité validée selon des standards ICH constituent une base très solide pour développer de futurs médicaments, en procédant notamment à des étapes de fractionnement et de purifications supplémentaires pour enlever des matières inertes. Cela conduirait à proposer un schéma de développement particulièrement avantageux :

- Un niveau de risques limité jusqu'à la Phase III au regard des Phases I et II déjà menées et d'un développement à base de plantes alimentaires limitant les risques toxicologiques ;
- Des coûts maîtrisés, la Société pouvant capitaliser sur certains de ses travaux précliniques et cliniques.

Les travaux effectués sur TOTUM•63 et ses applications permettent d'envisager sérieusement un développement ultérieur en pharmaceutique. La Société développe un procédé de purification et de fractionnement. Cette étape, couplée à des tests précliniques *in vivo* et *in vitro*, permet d'objectiver la ou les associations de biomolécules d'intérêt. Deux voies de recherche sont généralement initiées :

- L'une consiste en du fractionnement et de la purification de biomolécules unitaires qui sont ensuite testées seules et en combinaison (= Méthode A) ;
- L'autre consiste en la purification du totum (= Méthode B).

Deux candidats médicaments issus de ces méthodes font déjà l'objet de travaux de recherche : le VAL-63000NH ciblant la NASH et le VAL-63000DB ciblant le diabète de type 2.

La Société considère bénéficier d'une attractivité particulièrement élevée au regard des nombreux atouts dont elle dispose à la fois en termes de marché, de produits et de modèle de fonctionnement et sur lesquels elle compte s'appuyer pour mener une stratégie ambitieuse afin de s'imposer parmi les acteurs de référence du secteur de la santé :

Un positionnement idéal pour conquérir et développer le segment de la prévention des maladies métaboliques ciblées par Valbiotis. Le marché de la prévention et la Société sont et seront de plus portés par plusieurs tendances de fond favorables aux acteurs ayant les exigences scientifiques et cliniques les plus poussées :

- Une évolution de la demande vers des produits à base de plantes orientés santé aux bénéfices démontrés ;
- Un cadre réglementaire favorable ;
- L'hyperinflation du coût des traitements des maladies cardio-métaboliques favorisant l'apparition de produits de prévention ;
- Une distribution multicanale propice à une large diffusion de ses produits ;
- Et enfin, une mobilisation croissante d'industriels pharmaceutiques et agroalimentaires.

Un portefeuille de quatre produits, prétendants à des allégations de santé diversifiées, destinés à réduire des facteurs ou états à risque de plusieurs maladies métaboliques et cardiovasculaires très largement répandues.

Un horizon de commercialisation du 1^{er} produit – TOTUM•63 relativement court associé à un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science : la Société a signé en février 2020 un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63, substance active issue du végétal ayant cliniquement démontré des bénéfices métaboliques chez les prédiabétiques. La position de leader mondial de Nestlé Health Science et son engagement dans les maladies métaboliques soutiendront le développement et la commercialisation mondiale de TOTUM•63. Ce partenariat stratégique garantit le financement des dernières phases de développement clinique de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. L'accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. Cet accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la Société, représentant une source de revenus supplémentaires. En juillet 2020, la Société a annoncé la première visite du premier patient dans l'étude clinique REVERSE-IT déclenchant un paiement d'étape de 3 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science. En complément, une étude exploratoire de mode d'action sera réalisée par l'INAF, de l'Université Laval à Québec, chez l'Homme en partenariat avec Nestlé Health Science. Ces données renforceront la communication scientifique et accompagneront la mise sur le marché de TOTUM•63.

Une rationalisation des coûts de développement basée sur un modèle innovant et rigoureux : grâce à des substances actives composées, notamment, de plantes alimentaires ou de leurs extraits et non de molécules de synthèse, la Société estime avoir mis en place un modèle de développement préclinique pragmatique consistant à procéder à des screening *in vivo* très en amont permettant d'accélérer l'identification de produits à lancer en développement. Les produits sont évalués au travers d'études d'efficacité conduites directement via un mode d'administration par voie orale. Cette approche innovante permet de limiter le temps de développement d'un produit (environ 7 ans entre la découverte de la substance active et l'obtention d'une allégation de santé propriétaire) et de réduire les coûts de développements associés. Le prix de vente d'une complémentation d'un prédiabétique pourrait s'établir entre 40 € et 90 € par mois pour une durée recommandée de 6 à 12 mois, soit en

moyenne 480 à 1 080 € par an (hypothèse 12 mois), à comparer à des dépenses annuelles moyennes liées au diabète par patient de l'ordre de 11 638 dollars aux États-Unis et de 5 800 dollars en France⁷¹.

Des partenariats de collaboration de recherche de haut niveau : les divers accords de collaboration conclus avec des centres académiques français et étrangers dont notamment l'Université de La Rochelle, l'Université Clermont Auvergne de Clermont-Ferrand et le CNRS (partenaires historiques) ont permis à la Société de bénéficier depuis sa création d'un fort effet de levier grâce à divers experts et partenaires techniques mobilisés sur le projet. La Société a également développé de nouvelles collaborations scientifiques avec des experts de renommée internationale dans divers centres académiques en Europe, mais également au Canada et aux États-Unis.

Une propriété intellectuelle en copropriété avec ses principaux partenaires de recherche et une exclusivité d'exploitation mondiale des droits en matière notamment de nutraceutique humaine et animale (aliments fonctionnels, ingrédients, compléments alimentaires, produits diététiques, nutrition médicale) dans tout domaine d'application.

Un sourcing et un procédé industriel validés et sécurisés : s'agissant exclusivement, à la date de rédaction de ce Document d'Enregistrement Universel, de produits au statut réglementaire alimentaire, les matières premières nécessaires à la fabrication des produits sont *a priori* accessibles. Cependant, la Société effectue un travail important de sécurisation des filières d'approvisionnement pour l'ensemble des végétaux composant ses produits afin d'anticiper et de sécuriser les lancements commerciaux de ses produits que ce soit en termes de volume ou de qualité. La Société a également validé les principales formes galéniques de ses produits finis (gélules, comprimés et sticks) avec des industriels CMO disposant des certifications les plus élevées (HACCP, GMP/agrément FDA) tels que Pierre Fabre CDMO. La Société a sécurisé avec ses partenaires industriels la montée de la production à l'échelle industrielle et ainsi, rassurer ses futurs partenaires commerciaux quant à la capacité de la Société à les approvisionner dans des quantités suffisantes.

Un processus clinique mené conformément aux standards les plus exigeants de l'industrie pharmaceutique : alors que ses produits relèvent du statut alimentaire n'imposant aucune étude clinique préalable à une commercialisation, la Société met en place un plan de développement clinique international de conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques dans l'objectif d'obtenir des allégations de santé fortes. Ses études cliniques sont menées en France et à l'international afin de se conformer à la fois aux exigences des autorités réglementaires locales mais également de ses potentiels partenaires commerciaux. Ce choix sera déterminant en termes de crédibilité lors de la négociation d'accords de licence (auprès d'industriels metteurs sur le marché des produits développés), la Société étant à même de démontrer une efficacité non équivoque de ses produits.

Une équipe de management particulièrement expérimentée et complémentaire qui couvre l'ensemble des fonctions clés de l'entreprise avec à sa tête Sébastien PELTIER qui a participé, au cours d'une expérience professionnelle précédente et pour le compte de son ancien employeur, à l'obtention de l'un des deux seuls avis favorables émis par l'EFSA pour un complément alimentaire relatif à la diminution d'un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. Cette équipe bénéficie de la supervision d'un Conseil de Surveillance disposant d'une forte expérience dans les sociétés de santé en développement : Laurent LEVY, Président du Conseil de Surveillance, co-fondateur et Président du Directoire de Nanobiotix, le Docteur Jean ZETLAOUI, Consultant Affaires Médicales et Développement Clinique, Agnès TIXIER, Directeur Exécutif chez Crédit Mutuel Equity SCR, et du soutien d'un Conseil Scientifique et Médical composé d'experts internationaux dans le domaine des pathologies métaboliques.

⁷¹ Atlas du diabète de la FID, 2015 : <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>

5.5 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET NOMS DE DOMAINE

a) Politique d'innovation

Une recherche orientée vers la prévention avec des perspectives d'évolution vers la thérapie

Les activités de Recherche et Développement (« R&D ») sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis sa création, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de R&D permettant à la Société de disposer d'une plateforme de R&D propriétaire innovante ayant permis en moins de 5 ans, en étroite relation avec plusieurs partenaires académiques, la constitution d'un pipeline diversifié et cohérent de produits brevetés répondant à de graves problématiques de santé publique, notamment les maladies métaboliques.

En plus de ce portefeuille dont les produits sont à des stades de développement clinique différents, la Société mène également toujours en relation avec ses partenaires, des travaux de R&D portant sur des évolutions possibles dans le futur vers des produits thérapeutiques (médicaments).

Valbiotis obtient régulièrement des financements non-dilutifs validant l'intérêt scientifique et commercial de ses projets. Ainsi, en mars 2016 par exemple, la Société a obtenu une aide de la part de l'Union européenne portant sur un maximum de 887 K€ (programme FEDER) au titre du projet VAL-070, renommé désormais TOTUM•070. En complément des différents financements non dilutifs obtenus depuis 2017 majoritairement auprès de Bpifrance (avances remboursables, prêts innovation et prêts à taux zéro), la Société a obtenu en avril 2019 un nouveau soutien des collectivités régionales :

- Une subvention de 536 866 € accordée par la Région Nouvelle-Aquitaine portant spécifiquement sur les activités de Marketing et de Business Development ;
- Une subvention de 350 000 € accordée par la Région Auvergne-Rhône-Alpes et l'État dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir contribuant au financement des travaux de R&D de TOTUM•63, notamment réalisés sur la plateforme de Riom.

Fin 2019, Bpifrance a renouvelé son soutien à la Société en lui octroyant un prêt innovation de 110 000 € et une avance remboursable de 520 000 € en soutien aux programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique.

A l'été 2020, la Société a bénéficié d'un Prêt Garanti par l'État d'un montant de 3 millions d'euros auprès de Bpifrance, BNP Paribas et Société Générale.

En mai 2021, Bpifrance a continué à accompagner la Société avec l'octroi de deux prêts pour un montant total de 1 250 000 euros : un Prêt Innovation Recherche et Développement de 750 000 € et un Prêt Amorçage Investissement de 500 000 €.

Un Conseil Scientifique et Médical composé d'experts dans le domaine des maladies métaboliques

En complément de ses propres équipes de Recherche et Développement, la Société s'est entourée d'un Conseil Scientifique et Médical composé de six membres, experts dans le domaine des maladies ou dérèglements métaboliques. Ces experts ont accepté de s'engager dans le Conseil Scientifique et Médical pour mettre leur expérience au service la Société à chacune des étapes clés de ses programmes de développements précliniques et cliniques (projets, protocoles, nouvelles procédures). Ce conseil se réunit à la demande de la Société et certains de ses membres sont sollicités directement en fonction de leurs champs de compétences.

b) Brevets et demandes de brevets

Politique de protection en matière de protection intellectuelle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur de la santé. La Société dépose ainsi régulièrement des demandes de brevets en vue de protéger ses innovations.

S'agissant de la gestion de l'ensemble du portefeuille de brevets, de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle, la Société s'appuie sur un service propriété intellectuelle en interne et sur les conseils d'un cabinet externe spécialisé en propriété intellectuelle. En matière de veille active afin de faire respecter ses droits de propriété intellectuelle, la Société recourt à un service de surveillance des marques qu'elle exploite et elle effectue en interne une veille brevet et concurrentielle.

La dévolution des droits sur les inventions développées par les salariés à leur employeur est automatique en France, en application du Code de la propriété intellectuelle. Les salariés travaillant en Recherche et Développement sont ainsi liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des inventions développées par ses salariés à la Société. La Société déclare respecter les obligations légales en termes de rémunération supplémentaire des salariés inventeurs. La Société déclare également être en conformité avec les formalités légales relatives à la cession des droits d'auteur concernant les créations des salariés.

Tous les produits déjà développés par la Société l'ont été en collaboration avec des laboratoires publics appartenant à des universités françaises (Université de La Rochelle et Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, devenue l'Université Clermont Auvergne) et au CNRS, et les demandes de brevets correspondantes ont été déposées en copropriétés avec les partenaires concernés.

La durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de leur date de dépôt.

Les demandes de brevet sont déposées au niveau national, puis sont étendues au niveau international, via la procédure PCT, non seulement dans les territoires constituant des zones prioritaires de commercialisation comme l'Europe ou l'Amérique du Nord, mais également dans de nombreux autres pays qui constituent également des zones stratégiques où la Société entend faire valoir son monopole d'exploitation. C'est la stratégie territoriale globale qui est envisagée pour les familles de brevet visant à protéger les produits majeurs développés par la Société et qui est d'ores et déjà appliquée pour la première famille de brevets.

Détail du portefeuille

Alors qu'à sa création, la Société ne disposait encore d'aucun résultat spécifique, un 1^{er} brevet (VALBIOTIS.001) a été déposé avec très peu d'éléments afin de marquer une antériorité. Puis, afin d'accélérer la production de résultats, la Société s'est rapidement rapprochée de deux centres universitaires :

- D'une part, l'Université de La Rochelle reconnue pour ses compétences spécifiques en matière d'extraction et de caractérisation du monde végétal (terrestre et marin) et sa grande proximité avec les entreprises prenant la forme de nombreux programmes dédiés de développement avec des entreprises du Grand-Ouest ;
- Et d'autre part, l'Université Clermont-Auvergne reconnue comme un des principaux centres d'études précliniques sur animaux dans le domaine de la nutrition.

Cette volonté commune de collaboration a conduit à la signature d'un accord-cadre entre la Société, ces deux universités et le CNRS en janvier 2015 et la mise en route de divers programmes de recherche (VAL-63) ayant notamment conduit à la mise au point du TOTUM•63. Les résultats issus de ces programmes ont ainsi permis d' étoffer les éléments de la demande de brevet avant son passage en procédure PCT. Conformément aux termes de l'accord-cadre, les différents partenaires sont copropriétaires des brevets issus des travaux menés en collaboration.

Ce modèle participatif initié par la Société dès son origine et sur la base de tous premiers travaux menés par ses soins lui permet toutefois d'être copropriétaire majoritaire des trois brevets exploités par la Société (et à parité pour un 4^{ème} brevet non exploité « VALBIOTIS.002bis », et majoritairement pour un 5^e brevet non exploité « VALBIOTIS.004 ») et de bénéficier d'une licence exclusive d'exploitation valable pendant toute la durée des règlements de copropriété, de ces brevets dans le domaine nutraceutique notamment. En contrepartie de cette licence et conformément aux termes des règlements de copropriété, la Société sera amenée à verser des redevances à ses partenaires copropriétaires minoritaires. Dès lors qu'un des copropriétaires souhaiterait céder sa quote-part sur tout ou partie des brevets, il notifiera cette volonté aux autres copropriétaires en indiquant les conditions financières et l'identité du cessionnaire aux autres copropriétaires qui bénéficieront alors d'un droit de préemption de 60 jours. A ce jour, aucun des copropriétaires n'a fait part de son intention de céder sa quote-part sur toute ou partie des brevets. La Société est également l'unique propriétaire d'un 5^e brevet « VALBIOTIS.005 ».

➤ VALBIOTIS.001

Cette famille de brevets couvre plusieurs produits en cours de développement, présentant tous une caractéristique commune, à savoir la présence d'un mélange de molécules extraites de plantes particulières sélectionnées et agissant en synergie, notamment :

- Pour une application en statut nutrition dans la prévention et la lutte contre le prédiabète et le diabète : il s'agit du produit TOTUM•63 ;
- Pour une application en statut nutrition dans la prévention et la lutte contre la NAFLD et la NASH : il s'agit du produit TOTUM•448 ;
- Pour une application en statut nutrition dans la prévention et la lutte contre l'hypertension artérielle : il s'agit du produit TOTUM•854 ;
- Pour une application sous forme purifiée en statut médicament, pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques : il s'agit du produit VAL-63000NH.

Le titre de cette famille de brevets est « Composition comprenant un mélange d'extraits végétaux et utilisation pour agir sur le métabolisme glucidique et/ou lipidique ».

Le passage en phase nationale de la demande internationale de cette famille VALBIOTIS.001 s'est déroulé en avril 2017 et les brevets nationaux sont en cours d'examen à la date du présent Document. Toutefois, dix-sept brevets ont déjà été obtenus ; soit en France, aux États-Unis, en Europe (39 pays validés), en Afrique du Sud, en Russie, en Israël, en Nouvelle-Zélande, en Indonésie, au Mexique, au Japon, en Chine, en Algérie, en Ukraine, à Singapour, en Arabie Saoudite, en Australie et en Inde.

➤ VALBIOTIS.002

Cette famille de brevets vise un mélange de molécules extraites d'au moins 3 plantes spécifiques sélectionnées et agissant en synergie, et son utilisation dans la prévention ou le traitement des maladies métaboliques : il s'agit du produit TOTUM•070.

Le passage en phase nationale de la demande internationale de cette famille VALBIOTIS.002 s'est déroulé en avril 2018 et les brevets nationaux sont en cours d'examen à la date du présent Document d'Enregistrement Universel. Toutefois, huit brevets ont déjà été obtenus ; soit en France, en Europe (12 pays validés), en Afrique du Sud, en Russie, aux États-Unis, au Brésil, au Mexique et au Japon.

➤ VALBIOTIS.003

Cette famille de brevets concerne un principe actif pharmaceutique constitué par deux molécules particulières, agissant en synergie, pour leur utilisation comme médicament en particulier dans la prévention ou le traitement de maladies métaboliques : il s'agit du produit VAL-63000DB. Comme indiqué ci-avant, ce brevet a été déposé afin de prendre date et vise des développements futurs d'extension des produits de prévention vers des produits de traitement des pathologies.

Le titre de cette famille de brevets est « *Principe actif pharmaceutique et utilisation en particulier dans la prévention et le traitement des dérèglements métaboliques chez l'homme et l'animal* ». La demande de brevet française VALBIOTIS.003 a été étendue à l'international, via la procédure PCT, en février 2018. Le passage en phase nationale de la demande internationale de cette famille VALBIOTIS.003 s'est déroulé en août 2019 et les brevets nationaux sont en cours d'examen à la date du présent Document d'Enregistrement Universel. Toutefois, sept brevets ont déjà été obtenus ; soit en France, en Europe, au Mexique, à Singapour, en Afrique du Sud, en Russie et aux Etats-Unis.

➤ VALBIOTIS.004

Cette famille de brevets concerne un extrait obtenu à partir de plusieurs plantes pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin. La demande de brevet française VALBIOTIS.004 a été étendue à l'international, via la procédure PCT, en janvier 2019. Le passage en phase nationale de la demande internationale de cette famille VALBIOTIS.004 s'est déroulé en juillet 2020 et le brevet américain, unique brevet national désigné pour la phase nationale, est en cours d'examen à la date du présent Document d'Enregistrement Universel. Le brevet français a déjà été obtenu.

➤ VALBIOTIS.005

Cette famille de brevets concerne un mélange d'extraits de plantes pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin. La demande de brevet française VALBIOTIS.005 a été étendue à l'international, via la procédure PCT, en juin 2020. Le passage en phase nationale de la demande internationale de cette famille VALBIOTIS.005 s'est déroulé en décembre 2021 et les brevets nationaux sont en cours d'examen à la date du présent Document d'Enregistrement Universel.

La Société dispose par ailleurs d'un brevet qui ne sera pas exploité et à ce titre, aucun règlement de copropriété n'a été signé : cette famille de brevets intitulée « VALBIOTIS.002bis » a pour objet un mélange de molécules comprenant au moins trois molécules sélectionnées et agissant en synergie dans la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques : aucun produit n'est associé, une demande de brevet français a été déposée et est maintenue pour protéger les résultats d'un programme de recherche et la Société a décidé de ne pas l'étendre à l'international. Toutefois, le brevet français a déjà été obtenu.

La Société dispose également d'un brevet qui ne sera pas exploité : cette famille de brevets intitulée "VALBIOTIS.001.DIV" a pour objet un extrait unitaire obtenu à partir de plusieurs plantes dans la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques : aucun produit n'est associé, VALBIOTIS.001.DIV est issue d'une demande parente de brevet français (VALBIOTIS.001) qui a été déposée, délivrée et est maintenue pour protéger les résultats d'un programme de recherche. La Société a décidé de déposer des demandes de brevet divisionnaires (VALBIOTIS.001DIV1 et VALBIOTIS.001DIV2) à l'international dans un nombre limité de pays : aux États-Unis, au Canada, en Europe (validations en Italie, Espagne, Royaume-Uni, Italie, Allemagne), en Russie, en Chine, au Japon et en Algérie pour VALBIOTIS.001DIV1 et, pour VALBIOTIS.001DIV2 en Europe, aux États-Unis et en Russie. Trois brevets ont déjà été obtenus pour VALBIOTIS001DIV1 : soit en France, aux États-Unis et en Europe et deux brevets ont déjà été obtenus pour VALBIOTIS001DIV2 : soit aux États-Unis et en Europe.

Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par Valbiotis :

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de Dépôt/ confirmation	Date d'expiration	Statut (**)
Brevets exploités							
VALBIOTIS .001 Produits : TOTUM-63, TOTUM- 448, TOTUM- 854 VAL- 63000NH	Valbiotis / Université Clermont Auvergne / Université de la Rochelle / CNRS	France	BN	1 460 064	20/10/2014	20/10/2034	Délivré
		Argentine	BN	P150103392	20/10/2015	20/10/2035	Publié
		États-Unis	BN	14/887,416			Délivré
		Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle	PCT	PCT/FR2015/05 2805			Publié
		ZA		2017/01418			Délivré
		EP		15801895.2			
		IL		250.742			
		NZ		729.290			
		RU		2017-106.059			
		ID		P002017-01353			
		MX		17/02626			
		JP		2017-510671			
		CN		2015- 80047218.5			
		DZ		052805			
		UA		a-2017-01733			
		SG		11201701523V			
		SA		517380987			
		AU		2015334754			
		IN		2017-17006617			
		BR		BR11-2017- 0039486			
		CA		2.958.676			
		CL		2017-437			
		KR		10-2017- 7008665			
		MY		PI2017-700.646			
		TH		1701000998			
		QA		QA/201702/00 086			
		AE		P6000434/17			Passage en phase nationale réalisé le 20/04/2017

CHAPITRE 5 : APERCU DES ACTIVITÉS

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration n	Statut (**)
VALBIOTIS. 002 Produit : TOTUM- 070	Valbiotis / Université Clermont Auvergne	France	BN	1 559 965	20/10/2015	20/10/2035	Délivré
		Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle	PCT	PCT/EP2016/07525 7	20/10/2016	20/10/2036	Publié
		EP		16794948.6			Délivré
		ZA		2018/02479			
		RU		2018117311			
		US		15/769,876			
		BR		BR11-2018-007872 1			
		MX		18/04715			
		JP		2018-517381			
		AU		PCT/EP2016/07525 7			Passage en phase nationale réalisé le 20/04/2018
		CA		PCT/EP2016/07525 7			
		CN		201680061360.X			
		KR		10-2018-7014070			
		AE		p6000520/18			

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut (**)
VALBIOTIS. 002BIS Brevet non exploité	Valbiotis / Université Clermont Auvergne / Université de la Rochelle	France	BN	1 559 967	20/10/2015	20/10/2035	Délivré

CHAPITRE 5 : APERCU DES ACTIVITÉS

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut (**)
VALBIOTIS. 003 Produit : VAL-63000 DB	Valbiotis / Université Clermont Auvergne / Université de la Rochelle / CNRS	France	BN	1 770 144	16/02/2017	16/02/2037	Délivré
		Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle	PCT	PCT/EP2018/053520	13/02/2018	13/02/2038	Publié
		EP		18708058.5			Délivré
		MX		19/09640			
		ZA		2019/05309			
		SG		11201906907T			
		RU		2019125320			
		US		16/486,381			Passage en phase nationale réalisé le 16/08/2019
		IL		268271			
		AE		P6001163/19			
		AU		2018221616			
		NZ		755833			
		BR		BR1120190169458			
		CA		3051789			
		CN		201880012259.4			
		KR		10-2019-7026951			
		IN		201917031292			
		ID		PID201907222			
		JP		2019-541135			

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut (**)
VALBIOTIS. 004 Brevet non exploité	Valbiotis / Université Clermont Auvergne	France	BN	1870047	19/01/2018	19/01/2038	Délivré
		Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle	PCT	PCT/EP2019/051227	18/01/2019	18/01/2039	Publiée
		US		16962277			Entrée en phase nationale le 19/07/2020

Référence/ produits concernés	Titulaires	Pays	Type de demande (*)	Numéro de dépôt	Date de Dépôt/ confirmation	Date d'expiration	Statut (**)
VALBIOTIS .001.DIV Brevets non exploités	Valbiotis / Université Clermont Auvergne / Université de la Rochelle / CNRS	États-Unis	DIV1	15/296,323	18/10/2016	20/10/2035	Délivré
		Europe	DIV1	17203260.9	23/11/2017		Délivré
		Chine	DIV1	2020107308038	27/07/2020		Déposé
		Japon	DIV1	2020-041359	20/10/2015		Déposé
		Algérie	DIV1	180496	11/10/2018		Déposé
		Etats-Unis	DIV2	16/175,338	30/10/2018		Délivré
		Europe	DIV 2	18200636.1	16/10/2018		Délivré
		Russie	DIV2	2019-121.363	08/07/2019		Déposé

(*) « BN » : Brevet déposé au niveau national / « DIV » : Demande divisionnaire effectuée / « PCT » : En déposant une seule demande internationale de brevet selon le PCT (Patent Cooperation Treaty), les déposants peuvent demander la protection d'une invention simultanément dans de nombreux pays.

(**) « Publié » : la demande de brevet est rendue accessible au public, le brevet peut être sujet à observations voire contestation de la part de tiers identifiés / « Délivré » : le brevet est accepté et la Société peut s'en prévaloir pour protéger une invention.

À la connaissance de la Société, à ce jour, hormis pour les demandes de brevet CL2017-437 et CL2017-2806 au Chili pour lesquelles une opposition d'un tiers a été déposée en cours d'examen, les brevets délivrés et publiés ne font l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre eux.

Règlements de copropriété et d'exploitation des brevets

Un règlement de copropriété et d'exploitation relatif est signé pour chaque brevet codétenu. Ces règlements comportent des dispositions communes dont les principales portant sur :

- La fixation de la quote-part respective de copropriété de chaque copropriétaire ;
- La durée du règlement qui sauf cas de résiliation anticipée (au cas où une partie viendrait à détenir l'intégralité des droits) reste en vigueur jusqu'à la cessation pour quelque cause que ce soit de la protection accordée par le dernier des brevets concernés par le règlement ;
- La désignation de Valbiotis comme gestionnaire des brevets ;
- Les conditions d'exploitation dont notamment :
 - o L'octroi à Valbiotis d'un droit exclusif d'exploitation dans un domaine (ci-après le « Domaine ») définit comme : « les applications des produits et/ou des prestations de services aux domaines des ingrédients nutraceutiques (aliments fonctionnels, compléments alimentaires, produits diététiques, la liste étant exhaustive), thérapeutiques chez les êtres humains et les animaux et cosmétiques chez les mammifères ».
 - o Les conditions financières d'exploitation, à savoir :

En cas d'exploitation dans le Domaine : le versement de redevances annuelles dont le taux n'est pas forcément identique en fonction de la nature de la base de calcul, fondé sur les revenus issus des prestations de services, des produits d'exploitation directe et/ou indirecte, réalisées au cours de l'année sur l'ensemble du territoire protégé ;

Valbiotis adressera un état des revenus au(x) autre(s) copropriétaire(s) dans les 60 jours de la clôture de ses comptes et les sommes dues devront être réglées par Valbiotis dans les 60 jours de l'émission de la facture par l'autre copropriétaire agissant seul ou pour le compte de l'ensemble des autres copropriétaires.

En cas d'exploitation hors du Domaine : Hors du Domaine, un autre copropriétaire(s) n'ayant vocation à exploiter directement le(s) brevet(s), l'exploitation s'effectuera notamment par voie de contrats d'exploitation.

La partie désignée comme l'organisme Valorisateur devra chaque année dans les 30 jours de la clôture de ses comptes, adresser un état des revenus d'exploitation hors du Domaine. Valbiotis percevra 10% de ce total et le solde sera réparti entre les autres copropriétaires en fonction de leur quote-part de copropriété.

- Les conditions de cessions de quote-part de brevets sachant que :
 - o Si une telle cession est possible par chaque copropriétaire, les autres parties bénéficient d'un droit de préemption pendant 60 jours à compter de la notification de l'intention de cession ;
 - o Les autres parties ne peuvent refuser un cessionnaire sauf à démontrer que cela crée un conflit sérieux au regard de leur statut, activité et/ou mission d'établissement public ou que l'une des autres parties soit en conflit juridique ou financier avec le cessionnaire ;
 - o Les modalités de cessions à un tiers ne peuvent être plus favorables que celle proposée aux autres parties.

Ces règlements sont conclus *intuitu personae* sous réserve des dispositions relatives aux cessions possibles de quote-part. En cas de prise de contrôle, de fusion, d'absorption, de cession de transfert de Valbiotis ou de ses activités à une autre personne morale ou de toute autre transformation de Valbiotis contribuant à modifier le caractère *intuitu personae*, le règlement pourra être résilié par les autres copropriétaires sous réserve de pouvoir justifier du préjudice que pourrait entraîner cette modification de Valbiotis.

En cas de désaccord persistant, et à défaut de pouvoir régler leur différend dans un délai de 3 mois, la ou les parties concernées pourront porter le litige devant les juridictions françaises compétentes.

À ce jour, quatre règlements de copropriété et d'exploitation ont été signés :

- Un premier relatif à la famille de brevet « VALBIOTIS.001 » a été conclu le 15 juillet 2015 entre Valbiotis, l'Université Blaise Pascal (devenue Université Clermont-Auvergne), le CNRS et l'Université de La Rochelle ;
- Un second relatif à la famille de brevet « VALBIOTIS.002 » a été conclu le 14 janvier 2016 entre Valbiotis et l'Université Blaise Pascal (devenue Université Clermont-Auvergne) ;
- Un troisième relatif à la famille de brevet « VALBIOTIS.003 » a été conclu le 24 mars 2017 entre Valbiotis, l'Université Clermont-Auvergne (anciennement Université Blaise Pascal), le CNRS et l'Université de La Rochelle.
- Un quatrième relatif à la famille de brevet « VALBIOTIS.004 » a été conclu le 18 décembre 2018 entre Valbiotis et l'Université Clermont-Auvergne (anciennement Université Blaise Pascal).

Ces deux premiers règlements prévoient des taux de redevances à verser compris selon le contrat et l'assiette des revenus directs ou indirects, dans une fourchette de 5 à 10% (5% pour TOTUM⁶³), conformes aux taux usuellement pratiqués en la matière. Le troisième prévoit des taux de redevance à verser compris entre 3,6% et 10% selon qu'il s'agisse de revenus directs, indirects ou de paiements initiaux. Le quatrième prévoit des taux de redevance à verser compris entre 4,2% et 10% selon qu'il s'agisse de revenus directs, indirects ou de paiements initiaux.

c) Contrats de collaboration et de recherche et contrats de licence

Contrats de collaboration et de recherche

Pour le développement de ses produits, la société Valbiotis collabore depuis sa création avec plusieurs partenaires académiques et en particulier, avec l'Université de la Rochelle, l'Université Clermont Auvergne de Clermont-Ferrand (ci-après l'Université Blaise Pascal) et le CNRS au titre d'un accord-cadre et de contrats spécifiques liés à des projets identifiés.

Les résultats communs de ces travaux ont mené à des brevets et demandes de brevets codétenues par la Société et ses partenaires et faisant l'objet de règlements de copropriété détaillés.

Par ailleurs, sans qu'il s'agisse de contrats de collaboration entrant dans le cadre d'accords tels que ceux décrits ci-dessus, la Société a établi des contrats avec d'autres laboratoires publics ou centres académiques. Les résultats générés et les droits de propriété industrielle associés sont dans ce cas la seule propriété de la Société.

Contrats de licence

Contrats de licence dont bénéficie la Société

Outre le droit d'exploitation exclusif dans les domaines définis comme dédiés notamment à la nutraceutique animale et humaine pendant toute la durée des brevets accordé conformément aux accords conclus avec l'Université de La Rochelle, l'Université Clermont-Auvergne (anciennement Université Blaise Pascal) et le CNRS et conformément aux règlements de copropriété des brevets concernés, la Société ne bénéficie d'aucun autre contrat de licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent Document d'Enregistrement Universel.

Il est toutefois précisé qu'elle bénéficie d'un contrat de sous-licence sans lien avec le présent projet de développement et ne présentant aucun enjeu financier significatif et dont elle n'effectue aucune exploitation directe.

Il est également précisé qu'elle a conclu un contrat de licence mondial dans le domaine de la nutrition (en ce compris les ingrédients et compléments alimentaire) humaine, et pharmacie en santé humaine. Ce contrat emporte, sous réserve de la réalisation de conditions suspensives juridiques et scientifiques, concession de licence exclusive sur une famille de brevets et les droits de propriété intellectuelle protégeant les résultats susceptibles d'être générés dans le cadre d'un projet de maturation en cours d'une durée de deux ans. Toutefois, la condition suspensive scientifique n'ayant pas été validée, la licence est caduque et il a été mis fin au projet de maturation.

La Société a accordé à ce jour une licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent Document d'Enregistrement Universel. Il s'agit de la conclusion d'un contrat de licence mondial et exclusif relatif au produit TOTUM•63 dans le domaine du prédiabète et du diabète de type 2 avec la société Nestlé Health Science. Le contrat comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. Il est rappelé que la recherche de partenaires industriels de premier plan en vue de signer des accords de licence de commercialisation pour les autres produits du pipeline de la Société constitue un axe stratégique majeur. Pour plus de précisions sur ce contrat, se reporter au chapitre 20 du présent document.

Il est enfin précisé qu'en mars 2017, la Société a concédé une sous-sous-licence à un industriel relative à la sous-licence évoquée au paragraphe ci-dessus. Ce contrat ne comporte aucun enjeu financier significatif pour la Société. La conclusion de cette sous-sous-licence prévoit un paiement initial dont le montant revenant à la Société s'élève à 20 K€.

d) Autres éléments de propriété intellectuelle

Marques

Comme pour les brevets, la société Valbiotis s'attache à protéger par le dépôt de demandes d'enregistrement de marques, les dénominations qu'elle utilise commercialement.

Ainsi le nom de la société, « Valbiotis » a été déposé. Il en est de même pour les dénominations « VALEDIA », « Zero diabetes world » et les logos « TOTUM•63 ». Les classes et la liste des produits et services visés sont dépendants de l'utilisation envisagée des marques et des droits de tiers antérieurs.

Ces marques ont été déposées en France, en Union européenne (dépôt EUIPO), aux États-Unis et au Canada. Elles ont également fait l'objet d'une extension dans d'autres pays, via notamment le dépôt d'une marque internationale, en corrélation avec la stratégie territoriale de dépôt de brevet. Il est précisé, que depuis la signature du contrat de partenariat stratégique avec la société Nestlé Health Science relatif au produit TOTUM•63, il a été décidé d'adopter une nouvelle stratégie de dépôt de marques ; soit le dépôt uniquement en France des dénominations des futurs produits.

Suite à l'élaboration d'une nouvelle charte graphique en avril 2021, les dénominations « Valbiotis botanical expertise preventing metabolic disease », « V• » et le logo « herbal extract-based » ont été déposés en France. Les classes et la liste des produits et services visés sont dépendants de l'utilisation envisagée des marques et des droits de tiers antérieurs.

Les dépôts de demande d'enregistrement de marque seront effectués suffisamment en amont de leur utilisation pour anticiper des éventuelles oppositions de tiers.

D'autres dépôts de marque ont été réalisés uniquement en France pour le moment à titre de sauvegarde.

Un état de ces familles de marques est présenté dans le tableau ci-après :

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
NUTRIDRUG Marque non exploitée	France	3,5,32	26/10/2013	14/02/2014	134042828	26/10/2023	Enregistrée
VALBIOTIS HIGHER STANDARDS FOR HIGHER EFFICIENCY Marque non exploitée	France	3,5,35,41 ,42,44	30/09/2014	23/01/2015	144211764	30/09/2024	Enregistrée

CHAPITRE 5 : APERCU DES ACTIVITÉS

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
Valbiotis	France	1,3,5,3 5,41,42 ,44	30/10/2014	20/02/2015	14/4130112	30/10/2024	Enregistrée
	Canada		02/04/2015	27/03/2017	1.722.122	02/04/2030	Enregistrée
	Marque internationale		07/04/2015	07/04/2015	1.264.472	07/04/2025	Enregistrée
	US (Int.)		07/04/2015	21/06/2016	79/172,342		Enregistrée
	UE (Int.)		07/04/2015	07/04/2015	1.264.472		Enregistrée
	AU (Int.)	Design. Postérieure 26/10/2017	18/07/2018	1.264.472	Enregistrée		
	CN (Int.)		18/07/2018		Enregistrée		
	JP(Int.)		19/07/2019		Enregistrée		
	MX (Int.)		27/06/2019		Enregistrée		
	RU (Int.)		17/08/2018		Enregistrée		
	IN (Int.)		10/09/2018		Enregistrée		
	NZ (Int.)		26/06/2018		Enregistrée		
	BR	1	27/10/2017	29/01/2019	913634379	27/10/2027	Enregistrée
		5			913634425		
		35			913634450		
	MY	1	01/11/2017	21/09/2018	2017071532	01/11/2027	Enregistrée
		5			2017071534		
		35			2017071536		
	ID	1	27/11/2017	31/05/2020	2017-062897	27/11/2027	Enregistrée
		5			2017-062941		
		35			2017-062943		

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
LIPIDRIVE Marques non exploitées	France	1,5	17/11/2015	11/03/2016	154226576	17/11/2025	Enregistrée
	Canada	1,5	03/03/2016	03/04/2017	1770544	03/03/2031	Enregistrée
	UE	1,5	24/02/2016	16/03/2016	15142813	24/02/2026	Enregistrée

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
VALEDIA	France	5	17/11/2015	16/09/2016	154226581	17/11/2025	Enregistrée
	Union Européenne		20/06/2016	20/04/2017	015558695	20/06/2026	Enregistrée
	Canada		21/06/2016	18/06/2019	1787909	21/06/2026	Enregistrée
	États-Unis		22/06/2016	08/05/2018	87/080,268	08/05/2028	Enregistrée
	Marque internationale		26/10/2017		1.383.510	26/10/2027	Enregistrée
	AU (Int.)						Enregistrée
	CN (Int.)						Enregistrée
	JP(Int.)						Enregistrée
	MX (Int.)						Enregistrée
	RU (Int.)						Enregistrée
	NZ (Int.)						Enregistrée
	IN (Int.)						Enregistrée
	MY		01/11/2017	06/09/2018	2017071539	01/11/2027	Enregistrée
	ID		27/11/2017	31/05/2020	2017-062896	27/11/2027	Enregistrée
	BR		27/10/2017	19/02/2019	913634131	27/10/2027	Enregistrée
					1383510		Abandon*

* Opposition société indienne ALKEM LABORATORIES LIMITED

CHAPITRE 5 : APERCU DES ACTIVITÉS

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
VALYDIA Marque non exploitée	France	5	16/03/2016	08/07/2016	16/4257376	16/03/2026	Enregistrée

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
TOTUM-63 (LOGO) 	France	1	19/01/2018	11/05/2018	18/4421076	19/01/2028	Enregistrée
	Marque internationale		16/07/2018	16/07/2018	1.426.084	16/07/2028	Enregistrée
	UE (Int.)			06/03/2019	1.426.084		Enregistrée
	US (Int.)				79242109		Abandon
	AU (Int.)						Abandon
	CN (Int.)			18/01/2019	1.426.084		Enregistrée
	JP(Int.)						Abandon
	MX (Int.)						Enregistrée
	RU (Int.)			11/04/2019	1.426.084		Enregistrée
	IN (Int.)			22/05/2019	1.426.084		Enregistrée
	NZ (Int.)			29/01/2019	1104022		Enregistrée
	ID (Int.)			31/07/2019	IDM000649889		Enregistrée
	MY						Enregistrée*
	BR		18/07/2018				Enregistrée
	CA		12/07/2018		1909017		Abandon

*Disclaimer sur le 63

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
ZERO DIABETES WORLD (LOGO)	France	1,5,35,4 1,42,44	12/09/2017	05/01/2018	17/4387672	12/09/2027	Enregistrée
	Union Européenne		09/03/2018	28/07/2018	017871325	09/03/2028	Enregistrée
	États-Unis		12/09/2017		87/605,361		Abandon
	Canada				1856999		Abandon

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
ZERO DIABETES WORLD	France	1,5,35,4 1,42,44	12/09/2017	16/02/2018	17/4387681	12/09/2027	Enregistrée
	États-Unis		09/03/2018		87/827,991		Abandon
	Canada				1887139		Abandon

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
63 TOTUM (LOGO)	France	1	23/05/2019	13/09/2019	19/4554034	23/05/2029	Enregistrée
	Etats-Unis	1	05/11/2019				Abandon

CHAPITRE 5 : APERCU DES ACTIVITÉS

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
070 TOTUM (LOGO) 	France	1	02/03/2020	23/10/2020	20/4628902	02/03/2030	Enregistrée

Marque	Pays couverts	Classe	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
854 TOTUM  (LOGO)	France	1	02/03/2020	23/10/2020	20/4628906	02/03/2030	Enregistrée

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
448 TOTUM (LOGO) 	France	1	02/03/2020	23/10/2020	20/4628905	02/03/2030	Enregistrée

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
	France	1,5	06/04/2021				Refusée

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration/ Prochain renouvellement	Statut
	France	1,5,35,4 1,42,44	06/04/2021	27/08/2021	21/4752003	06/04/2031	Enregistrée
	Marque internationale		06/10/2021			06/10/2031	Déposée
	UE (Int.)						
	US (Int.)						
	CA (Int.)						

Marque	Pays couverts	Classes	Date de dépôt	Date d'enregistrement	Numéro d'enregistrement	Expiration / Prochain renouvellement	Statut
	France	1,5,35,41,42,44	06/04/2021	30/07/2021	21/4752004	06/04/2031	Enregistrée
	UE		06/10/2021			06/10/2031	Déposée

Noms de domaine

La Société est également propriétaire de plusieurs noms de domaine, réservés en corrélation avec leurs marques. Les noms de domaine sont enregistrés pour une durée de 12 mois renouvelable indéfiniment pour la même période, la Société envisage de le faire pour l'ensemble de ces noms de domaine en fonction de leur date d'expiration. La Société a décidé de ne pas renouveler un certain nombre de noms de domaine non exploités en 2021.

Les noms de domaine enregistrés par la Société à ce jour sont les suivants :

- Valbiotis.com / Valbiotis.eu / Valbiotis.fr ;
- valedia-ds.com / valedia-ds.eu / valedia-ds.fr / valedia.eu / valedia.fr;
- lipidrive.com / lipidrive.eu / lipidrive.fr.
- zerodiabetesworld.com / zerodiabetesworld.fr / zerodiabetesworld.eu / zero-diabetes-world.com / zero-diabetes-world.fr / zero-diabetes-world.eu / mondezerodiabete.com / mondezerodiabete.fr / mondezerodiabete.eu / monde-zero-diabete.com / monde-zero-diabete.fr / monde-zero-diabete.eu
- Valbiotis-prevention-nash.com
- 63-totum.com; 63-totum.eu; 63-totum.fr; 63totum.com; 63totum.eu; 63totum.fr; TOTUM•63.com; TOTUM•63.eu; TOTUM•63.fr; totum63.com; totum63.eu ; totum63.fr

5.6 POSITION CONCURRENTIELLE

L'utilisation de produits ciblant la réduction de facteurs de risque en plus des changements de mode de vie pour l'ensemble des produits développés par la Société (prévention du diabète de type 2, hypertension artérielle, LDL cholestérol et stéatose hépatique) a déjà été envisagée. Néanmoins, à la connaissance de la Société, aucun produit n'a encore fait preuve d'une tolérance et d'une efficacité satisfaisantes scientifiquement et cliniquement démontrées de manière non équivoque susceptible de bénéficier d'un avis favorable de l'EFSA (*European Food Security Authority* ou Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) ou de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis pour lui permettre de communiquer auprès du public et des professionnels de santé sur les effets prouvés de réduction d'un ou plusieurs facteurs de risque de ces pathologies.

5.7 INVESTISSEMENTS

5.7.1 Principaux investissements réalisés par la Société

Investissements réalisés (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2019 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2018 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2017 (12 mois)
Immobilisations incorporelles	114	168	257	221	193
Frais de développement	-	-	-	-	-
Marques	20	8	23	32	31
Brevets	94	160	234	181	150
Licences	-	-	-	-	-
Logiciels	-	-	-	8	12
Immobilisations corporelles	537	218	2 569	1 749	438
Installations complexes et spécialisées	-	1	-	35	50
Installations techniques en crédit bail	-	-	1 130	1 130	-
Droit d'utilisation IFRS 16	501	56	3 667	-	-
Installations générales et agencements	-	-	-	517	268
Autres immobilisations corporelles*	36	8	32	67	120
Immobilisations en cours	-	153	-	-	-

* Les dépenses qui ont fait l'objet d'un financement grâce à la conclusion d'un contrat de location-financement ne sont pas incluses car elles apparaissent déjà sur la ligne Droit utilisation IFRS 16

En 2017 :

- L'augmentation des dépenses de brevet de 150 K€ est principalement liée à l'extension de la protection du brevet de TOTUM•63 dans près de 63 pays. L'augmentation des dépenses de

marques est liée à l'extension de la protection dans les pays prioritaires ainsi qu'au dépôt de nouvelles marques.

- La Société a continué à acheter des équipements de Recherche & Développement. L'augmentation des immobilisations corporelles est principalement due à l'aménagement du nouveau siège social de l'Entreprise et également à l'aménagement des nouveaux bureaux de l'établissement secondaire de Riom. L'augmentation des autres immobilisations corporelles concerne principalement l'achat de matériel informatique et de mobilier nécessaire aux bureaux du siège social et de l'établissement secondaire en lien avec l'augmentation des effectifs de l'Entreprise.

En 2018 :

- L'augmentation des dépenses de marques et de brevets est liée principalement aux dépôts de nouvelles marques, à l'extension de la protection des brevets et des marques à l'international.
- L'augmentation des installations techniques correspond à un contrat de location-financement conclu en fin d'année 2018 pour 1130 K€ afin de financer l'achat des équipements techniques de pointe pour équiper la plateforme technique de Riom ainsi qu'à l'aménagement de la plateforme technique de Riom, rendue opérationnelle en septembre 2018. L'augmentation des autres immobilisations corporelles est principalement due à l'achat de matériel de Recherche et Développement complémentaire ainsi que l'achat de matériel informatique et de mobilier nécessaires pour l'accueil des nouveaux collaborateurs.

En 2019 :

- L'augmentation des dépenses de marques et de brevets est liée principalement aux dépôts de nouvelles marques, à l'extension de la protection des brevets et des marques à l'international.
- L'augmentation des immobilisations corporelles est principalement due à la première application de la norme IFRS 16 à partir du 1^{er} janvier 2019. Au 31 décembre 2018, le montant brut en crédit-bail s'élevait à 1 130 K€. Au 1^{er} janvier 2019, ce montant a été neutralisé et le droit d'utilisation IFRS16 net global (crédit-bail et location simple) s'élève à 3285K€. Au 31 décembre 2019, le droit d'utilisation IFRS16 net global s'élève à 2649K€ après une révision d'un montant de 51K€ et d'un amortissement de 687K€.

En 2020 :

- L'augmentation des dépenses de brevets est liée au passage en phase nationale de certains brevets.
- L'augmentation des immobilisations en cours est liée à l'achat de nouveaux équipements pour la plateforme de Riom qui seront financés en lease-back.

En 2021 :

- L'augmentation des dépenses de brevets est liée à la poursuite des passages en phase nationale de certains brevets.
- L'augmentation des immobilisations corporelles est principalement due à deux nouveaux crédit-baux finançant l'acquisition de matériels techniques pour la plateforme de Riom.

Aucun investissement significatif n'a été réalisé entre le 31 décembre 2021 et la date du présent Document d'Enregistrement Universel.

5.7.2 Investissements importants de l'émetteur qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont été pris et méthode de financement

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes au sens comptable du terme. Néanmoins des investissements au titre de la protection industrielle de ses produits et de ses marques, de nouveaux baux immobiliers et de personnels, de nouveaux équipements techniques nécessaires aux travaux de Recherche et Développement pourront être effectués dans le cadre du développement de la Société.

5.7.3 Coentreprises et entreprises dans lesquels l'émetteur détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et de son passif, de sa situation financière ou de ses résultats

La Société a ouvert en juin 2021 une filiale « Valbiotis Canada » implantée au Québec et hébergée au sein de l'Université de Laval.

5.7.4 Impacts environnementaux des investissements réalisés par la Société

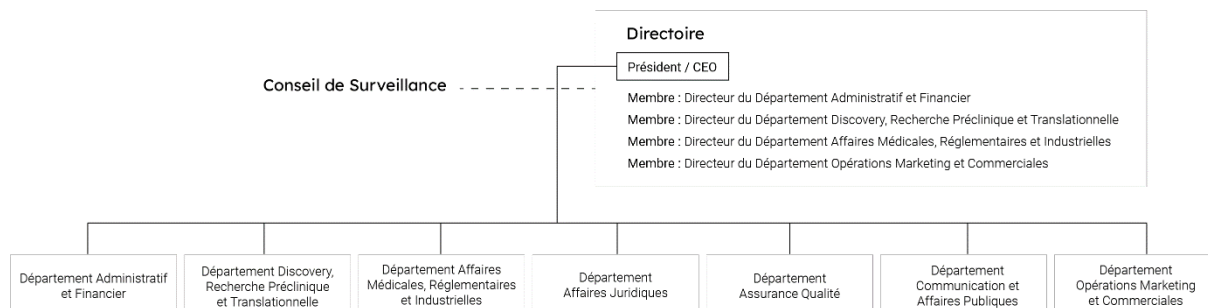
Les activités de Recherche et Développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution et par conséquent les seules immobilisations corporelles sont celles relatives à l'équipement des laboratoires. À ce titre, la Société n'utilise que peu de matière première et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Par ailleurs, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les collaborateurs sont traités conformément à la réglementation en vigueur.

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 ORGANIGRAMME

La Société ne fait pas partie d'un groupe.



Stratégiquement, Valbiotis a fait le choix d'une organisation centrée sur l'expertise scientifique et clinique, encadrée par un management hautement qualifié. L'équipe bénéficie du support d'un Conseil Scientifique et Médical lui permettant de jouir de compétences techniques pointues couvrant ses domaines d'intervention.

Afin de conserver sa réactivité, sa flexibilité et une structure de coûts maîtrisés, la Société s'est constituée un réseau d'experts issus de la sphère privée ainsi que du monde universitaire et public. Considérés comme des cellules techniques externalisées, ces experts entretiennent des relations très étroites avec les équipes dédiées de Valbiotis.

Cette organisation optimisée autour d'un organigramme opérationnel resserré, permet à la Société une démultiplication des ressources mobilisées (plus de 41 personnes à plein temps) et une parfaite maîtrise de ses dépenses d'exploitation.

Elle est organisée en 7 départements managés par des Directeurs de département expérimentés :

- Le Département Discovery, Recherche préclinique et Translationnelle ;
- Le Département Développement, Affaires Médicales, Règlementaires et Industrielles ;
- Le Département Assurance Qualité ;
- Le Département Affaires Juridiques ;
- Le Département Administratif et Financier ;
- Le Département Communication et Affaires Publiques ;
- Le Département Opérations Marketing et Commerciales.

Le relais d'un réseau d'experts ainsi que de partenaires académiques et industriels

Un Conseil Scientifique et Médical

Le management de la Société s'est entouré d'un Conseil Scientifique et Médical composé d'experts de renoms en physiologie, endocrinologie, diabétologie, en développement clinique et de nouvelles formulations, afin de recueillir leur avis sur les résultats obtenus lors du développement des produits de la Société, ainsi que sur les prochaines étapes de R&D.

Les membres de ce Conseil, externes à la Société sont indépendants, et certains peuvent être indemnisés en fonction du temps de mobilisation requis par leur participation aux réunions du Conseil.



Thierry MAUGARD – PhD, Professeur d'Université, Université La Rochelle

Thierry est professeur de biochimie dans le département de Biotechnologies de l'Université de La Rochelle. Ses activités de recherche concernent principalement :

- Le développement de bioprocédés verts de transformation et de valorisation des ressources marines et agricoles pour les secteurs pharmaceutique, cosmétique et nutraceutique ;
- Le développement de nouvelles voies de synthèse ou de transformation enzymatique de biomolécules d'intérêt ;
- Le développement de systèmes innovants de traitement thérapeutique sélectifs, de diagnostic ou de vectorisation d'actifs.



Nathalie BOISSEAU – PhD, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand

Nathalie est Professeur en physiologie du sport à l'UFR STAPS de Clermont-Ferrand. Elle fait partie du Laboratoire Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), intégré au sein du Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH) d'Auvergne. Elle dirige également le Master Activité Physique Adaptée et Santé au sein de l'UFR STAPS de Clermont-Ferrand.

Nathalie est membre de plusieurs sociétés savantes nationales et internationales dans le domaine de l'activité physique et de la nutrition. Ses travaux de recherche portent sur les adaptations du métabolisme énergétique à l'exercice en fonction du sexe, de la composition corporelle et de l'état nutritionnel des sujets. Ses travaux, réalisés sur modèle humain ou animal, s'appliquent à des populations saines ou souffrant de pathologies métaboliques.



Bruno GUIGAS – PhD, Professeur Assistant, Université de Leiden, Pays-Bas

Bruno est Professeur assistant à l'Université de Leiden aux Pays-Bas, rattaché aux départements de biologie moléculaire et cellulaire et de parasitologie. Ses activités de recherche, à la fois chez l'Homme et l'animal, sont centrées sur l'étude de la pathophysiologie de l'obésité et du diabète de type 2 à l'échelle moléculaire. Ses travaux antérieurs sur la Metformine ont contribué à une meilleure compréhension du mécanisme d'action cellulaire de cet antidiabétique. Afin de développer des approches innovantes pour le traitement des maladies métaboliques, la majeure partie de ses projets actuels est tournée vers le domaine émergent de l'immuno-métabolisme et l'étude des interactions entre cellules immunitaires et métaboliques dans les principaux organes régulateurs de l'homéostasie glucidique.



Jean-Marie Bard, PhD, Professeur d'Université et Professeur Hospitalier, CHU de Nantes

Jean-Marie est Professeur de biochimie à la faculté de pharmacie, responsable du département de biopathologie de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes. Il est membre de plusieurs sociétés savantes. Sa recherche se focalise sur la biochimie et le métabolisme des lipoprotéines, ainsi que la recherche clinique en nutrition dans diverses situations cliniques. Son groupe de recherche appartient au CRNH (Centre de Recherche en Nutrition Humaine) Ouest France.

Actuellement, les thèmes de recherche majeurs développés dans son équipe concernent l'interaction entre les lipides et d'autres biomolécules avec le récepteur nucléaire LXR (Liver X Receptor), les conséquences de cette interaction sur le métabolisme du cholestérol et la prolifération cellulaire ainsi que la recherche de biomarqueurs de l'influence de l'alimentation sur le cancer du sein.

Il est expert auprès du Ministère de la Recherche (MENRT) et expert scientifique de Biofortis, société dont il a été l'un des créateurs en 2002 (intégrée au groupe Mérieux NutriSciences en 2009).



Samy HADJADJ – MD, PhD, Diabétologue, CHU de Nantes, Hôpital Nord Laennec

Samy est professeur d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques à l'UFR médecine et pharmacie de Nantes. Il exerce d'autre part les fonctions de praticien hospitalier au CHU de Nantes. Il est chercheur au sein du centre d'investigation clinique de Poitiers, dont il porte le projet de renouvellement pour le contrat 2018-2022.

Il a une formation en médecine spécialisée en endocrinologie. Après une formation initiale à Clermont-Ferrand, il a obtenu, à l'Université de Nancy, son diplôme de docteur en médecine en 1995 et de spécialiste en endocrinologie diabète et maladies métaboliques en 1997. Il a aussi validé son diplôme d'enseignement supérieur complémentaire de nutrition en 2000 à l'Université d'Angers.

Il travaille sur les complications micro et macro vasculaires associées au diabète sucré et à l'obésité. Il a effectué une année sabbatique dans le département de néphrologie du Centre Médical du Duke, Durham, Caroline-du-Nord, USA.

Ses travaux réalisés sur la recherche clinique ont contribué à mettre en évidence le rôle de variant génétique dans les complications micro et macro vasculaire du diabète sucré et à identifier le rôle du déclin fonctionnel rénal comme un élément clé de la santé des sujets diabétiques.

Samy a été secrétaire général de la Société Francophone du Diabète (SFD), secrétaire de l'EDNSG (European Diabetic Nephropathy Study Group). Il a contribué à plus de 100 articles internationaux publiés dans des revues à comité de lecture.



André MARETTE – PhD, Professeur à la faculté de médecine, Chercheur à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) et à l'Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels (INAF) de l'Université Laval (Canada)

André est Professeur titulaire de la faculté de médecine de l'Université Laval au Canada. Il occupe un poste de chercheur à l'Institut de cardiologie et pneumologie de Québec et à l'Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels (INAF) de l'Université Laval.

Il est aussi directeur du Fonds de Recherche Pfizer sur la pathogénèse du diabète et des maladies cardio-vasculaires. Les travaux d'André sur les causes de l'obésité, du diabète et des maladies cardio-vasculaires, et sur le rôle clé du microbiote intestinal dans leur développement, ont été publiés dans plus de 260 articles scientifiques et chapitres de livres.

Il a reçu plusieurs prix honorifiques dont le prestigieux Charles Best Lectureship Award de l'Université de Toronto, un prix international qui reconnaît la contribution du titulaire à l'avancement de la recherche sur le diabète. André est rédacteur en chef de la prestigieuse revue scientifique *American Journal of Physiology : Endocrinology & Metabolism*.

L'ensemble des membres du Conseil Scientifique et Médical cumule plus de 700 publications scientifiques dont plusieurs *Nature Medicine*, *Diabetes Care*, et des publications au sein de *The New England Journal of Medicine* et *The Lancet*.

6.2 DÉPENDANCE VIS-À-VIS D'AUTRES INTÉRÊTS DU GROUPE

Sans objet.

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Le chapitre 7 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et de son comparatif au 31 décembre 2020. Les comptes de la Société ont été préparés sur une base volontaire conformément aux normes comptables IFRS actuellement en vigueur. Suite à la création au cours du premier semestre 2021 d'une filiale au Canada, Valbiotis Canada Inc., pour laquelle Valbiotis détient 100% du capital social et des droits de vote, il a été décidé par la Société de présenter des états financiers combinés selon les normes IFRS à partir du 31 décembre 2021.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du présent Document et notamment du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 5 ci-dessus.

La présentation et l'analyse qui suivent doivent être lues au regard de l'ensemble du présent Document d'Enregistrement Universel et notamment des comptes annuels de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et 2020 figurants au chapitre 18 du présent Document d'Enregistrement Universel. Il est précisé que le présent document a actualisé certaines informations figurant dans le rapport financier annuel 2021 publié et déposé le 15 mars 2022.

7.1 SITUATION FINANCIÈRE

État de la situation financière

Comptes combinés, normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Actifs non courants	3 349	3 738
<i>Dont immobilisations incorporelles</i>	955	869
<i>Dont immobilisations corporelles</i>	2 224	2 710
<i>Dont actifs financiers non courants</i>	170	159
Actifs courants	25 192	17 341
<i>Dont stocks</i>	420	313
<i>Dont créances clients et autres débiteurs</i>	2 953	2 443
<i>Dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	21 819	14 585
TOTAL ACTIF	28 541	21 079
Capitaux propres	14 295	7 152
Passifs non courants	6 308	5 162
<i>Dont emprunts et avances remboursables</i>	6 131	4 971
<i>Dont pensions et obligations similaires</i>	135	149
<i>Dont provisions pour risques et charges</i>	42	42
Passifs courants	7 938	8 765
<i>Dont emprunts et avances remboursables</i>	1 460	2 042
<i>Dont fournisseurs et comptes rattachés</i>	1 463	1 431
<i>Dont produits constatés d'avance</i>	4 290	4 701
<i>Dont autres passifs courants</i>	725	591
TOTAL PASSIF	28 541	21 079

État du résultat net

Comptes combinés, normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Produits opérationnels	2 693	5 099
Résultat courant opérationnel	(8 475)	(3 407)
Résultat opérationnel	(8 475)	(3 407)
Résultat courant avant impôt	(8 681)	(3 829)
Résultat net	(8 681)	(3 829)
Résultat global	(8 626)	(3 851)

État des flux de trésorerie

Comptes combinés, normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Flux de trésorerie généré par l'activité	(7 156)	2 693
Flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7)	(332)
Flux de trésorerie lié aux opérations de financement	14 398	4 191
<i>Incidence des variations des taux de change</i>	-	-
Variation de trésorerie sur la période	7 235	6 552
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	14 585	8 033
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	21 819	14 585

Endettement financier net

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Comptes à terme	541	660
Disponibilités	21 278	13 925
Total Trésorerie et équivalent de trésorerie (A)	21 819	14 585
Emprunts et avances remboursables - Part non courante	6 132	4 971
Emprunts et avances remboursables - Part courante	1 460	2 042
Endettement financier (B)	7 592	7 013
Endettement financier net (B) - (A)	(14 227)	(7 572)

En avril 2021, la Société a réalisé une augmentation de capital d'un montant brut de 15 millions d'euros avec l'émission de 1 930 000 actions nouvelles au prix unitaire de 7,80 € soit une décote de 5,1%. La Société a également touché 1,3 millions d'euros de la part de Bpifrance sous la forme de deux prêts : un prêt innovation Recherche et Développement de 750 000 euros et un prêt d'Amorçage Investissement de 500 000 euros.

	Notes	31/12/2021 Normes IFRS	31/12/2020 Normes IFRS
En milliers d'euros			
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires		298	3 092
Autres produits		2 395	2 007
Total des produits	12.1.	2 693	5 099
Charges opérationnelles			
Coût des ventes			
Recherche et Développement	12.2.	(7 028)	(5 411)
Ventes et Marketing	12.2.	(1 509)	(1 031)
Frais généraux	12.2.	(1 115)	(1 387)
Charges liées au paiement en actions	12.2.	(1 447)	(677)
Autres produits d'exploitation		10	
Autres charges d'exploitation		(80)	
Résultat courant opérationnel		(8 475)	(3 407)
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
Résultat opérationnel		(8 475)	(3 407)
Coût de l'endettement financier brut	12.3.	(229)	(421)
Autres produits financiers	12.3.	142	
Autres charges financières	12.3.	(119)	
Résultat courant avant impôts		(8 681)	(3 829)
Impôt sur les sociétés			-
Impôts différés			
Résultat net		(8 681)	(3 829)
Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat			
p.e. Réévaluations des biens immobiliers IAS 16			
Impôts différés sur éléments non reclassables en résultat			
Éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat		55	(22)
p.e. gains et pertes actuarielles (IAS 19)		55	(22)
Impôts différés sur éléments reclassables en résultat			
Résultat Global		(8 626)	(3 851)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation			
		9 157 840	7 452 903
Résultat de base par action (€/action)		(0,94)	(0,52)

7.2 RÉSULTAT D'EXPLOITATION

Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts :

- Sur la mise en œuvre de programmes de discovery, de développements précliniques et la réalisation d'études cliniques sur ses différentes substances actives et notamment TOTUM•63.
- Sur le développement d'un outil propriétaire original : Valbiotis R&D, une plateforme de Recherche et Développement spécifiquement conçue pour la recherche sur les plantes et leurs applications dans le domaine des maladies métaboliques. Valbiotis R&D assure le développement des produits depuis les premières phases de criblage des végétaux d'intérêt jusqu'au pilotage des dernières études cliniques des produits finis sur population cible, détaillée en section 5.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Le modèle économique que la Société privilégie repose sur la signature d'accords de licence prévoyant :

- Des royalties classiques de licence à percevoir sur la vente des produits finis mis sur le marché et le cas échéant, de paiements initiaux (upfront) et paiements d'étapes (milestones) ;
- La vente de produits finis par la Société aux licenciés, celle-ci ne souhaitant pas divulguer son savoir-faire. En outre, la Société estime que peu d'industriels savent travailler les plantes qui nécessitent des cahiers des charges et chaînes de productions spécifiques. Se voyant remettre des produits finis, les metteurs sur le marché se concentreront alors uniquement sur les aspects marketing et commerciaux.

Recherche et développement, technologies

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources afin de concevoir la plateforme de développement, qui lui permet de disposer d'un portefeuille de 4 substances actives en nutrition santé (TOTUM•63, TOTUM•070, TOTUM•854, TOTUM•448).

Ayant fait le choix de ne pas commercialiser de produits sans allégation de santé délivrée par les autorités de l'Union européenne (avis de l'EFSA notamment) et les autorités américaines (avis de la FDA notamment), aucun produit de vente directe ou indirecte de produits n'a été comptabilisé, le dossier de la première allégation de santé ne devant être déposé qu'en 2023.

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes comptables générées pour l'essentiel par les travaux de Recherche et Développement consacrés tant à la plateforme de développement qu'aux programmes de discovery, de précliniques et de cliniques de ses produits.

La Société consacre une partie de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des brevets et demandes de brevets en Europe et au niveau international.

La Société comptabilise en charges ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38) tant que l'obtention d'une allégation de santé propriétaire lui permettant de communiquer sur les effets bénéfiques de ses produits n'a pas été obtenue de la part d'une autorité réglementaire (l'EFSA en Europe ou la FDA aux États-Unis par exemple). Les produits développés par la Société dans le domaine nutrition santé, composés majoritairement d'extraits végétaux alimentaires, sont commercialisables en l'état en l'absence d'études précliniques et cliniques et ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché contrairement à des médicaments. Cependant, les études menées dans le cadre des développements précliniques et cliniques de ses produits ayant pour seul objectif de disposer d'éléments tangibles à même d'appuyer les dossiers de demandes d'allégations et d'avis auprès des autorités compétences, allégations et avis permettant à la Société de communiquer sur les effets bénéfiques de ses produits et de valoriser commercialement ces derniers en tant que solutions de prévention ou d'accompagnement nutritionnel de patients auprès de metteurs sur le marché et des consommateurs finaux, l'intégralité des coûts de Recherche et Développement associés à ces études sont comptabilisés en charges avant obtention de quelque allégation de santé ou avis.

La Société bénéficie des dispositions du Crédit Impôt Recherche (CIR) comptabilisé en produit opérationnel. Il est précisé que la Société menant des programmes de recherche en collaboration avec des partenaires académiques publics, elle bénéficie de dispositions avantageuses quant au calcul de l'assiette des dépenses éligibles au CIR dans la mesure où le montant facturé des dépenses de R&D éligibles est pris en compte pour le double de son montant dans l'assiette du CIR.

Partenariats et sous-traitance

Pour mener à bien ses activités, Valbiotis a recours à divers sous-traitants dont les principaux sont :

- Des CRO (*Contract Research Organization*), établissements agréés qui réalisent pour le compte de la Société certaines étapes du programme préclinique, clinique et des fonctions clairement identifiées et définies dans le protocole des études cliniques concernées ;
- Des extracteurs assurant la production d'extraits végétaux ;
- Des CMO (*Contrat Manufacturing Organization*) auxquels la Société a recours pour la production de lots précliniques et cliniques de ses produits en développement ;
- Des partenaires académiques français et internationaux.

Afin d'optimiser ses efforts de Recherche et Développement tout en limitant ses dépenses d'exploitation, la Société a également conclu un accord-cadre de collaboration avec les universités de La Rochelle et de Clermont-Ferrand ainsi que le CNRS. Chaque projet de développement spécifique donne lieu à la signature d'un accord de collaboration de recherche.

Au cours des exercices 2021 et 2020

Les commentaires ci-dessous sont établis sur la base des comptes sociaux de la Société établis selon les normes IFRS.

Produits opérationnels (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Variation	
			en K€	en %
Chiffre d'affaires	298	3 092	(2 794)	-90,4%
Crédit impôt recherche	1 750	1 258	492	39,1%
Subventions	645	750	(105)	-14,0%
Autres			-	-
Total Produits opérationnels	2 693	5 100	(2 407)	-47,2%

La Société a réalisé un chiffre d'affaires en 2021 de 298 K€ correspondant à la reconnaissance au titre de l'exercice 2021 d'une partie du paiement initial de 5 millions de francs suisses (4 679 K€) encaissé par la Société en avril 2020 suite à la signature du partenariat avec Nestlé Health Science.

Le crédit d'impôt recherche (CIR) constitue toujours une source de revenu importante au titre des deux exercices présentés. Il s'établit à respectivement 1 750 K€ et 1 258 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020. Alors qu'aucune dépense de R&D n'est activée jusqu'à l'obtention d'une allégation santé de la part des autorités de l'Union européenne ou des États-Unis (se référer au paragraphe 7.2 ci-dessus), le CIR afférent aux dits programmes de recherche est, pour sa part, intégralement comptabilisé en produits d'exploitation. La Société a reçu le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche comptabilisé au titre de 2020 au cours de l'exercice 2021. A la date du présent Document, la Société n'a pas encore reçu le remboursement du CIR comptabilisé au titre de l'exercice 2021.

Charges opérationnelles par fonction

Sur les deux exercices présentés, la Société a consacré la majeure partie de ses coûts à ses efforts de Recherche et Développement sur le développement de sa plateforme et les programmes de Recherche et Développement présentés au paragraphe 5.1.2 du présent Document d'Enregistrement Universel et en particulier sur le développement de la substance active TOTUM•63 destinée aux pré-diabétiques, dans l'objectif de retarder voire de prévenir le diabète de type 2, à l'état de développement clinique le plus avancé.

➤ Frais de recherche et développement

Frais de recherche et développement (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Variation	
			en K€	en %
Achats et variation de stocks	401	564	(163)	-28,9%
Charges externes	3 932	2 114	1 818	86,0%
Impôts, taxes et versements assimilés		9	(9)	-100,0%
Charges de personnel	1 938	1 849	89	4,8%
Dotations nettes aux amortissements	846	875	(29)	-3,3%
Autres produits et charges d'exploitation	-90	0	-90	
Total frais de R&D	7 027	5 411	1 616	29,9%

Les achats et variation de stocks concernant les lots cliniques nécessaires aux essais cliniques ainsi que les matières premières végétales nécessaires aux produits soumis aux programmes de recherche.

Ces frais comprennent notamment :

- Les frais d'études précliniques et cliniques de Phases II/III concernant TOTUM•63,
- Les frais d'études précliniques et cliniques de Phase II concernant TOTUM•070,
- Les frais d'études précliniques et les premiers frais d'étude clinique de Phase II/III concernant TOTUM•854,
- Les dépenses liées aux affaires réglementaires,
- Les coûts de fabrication des lots cliniques et précliniques,
- Les charges locatives de la plateforme technique de Riom,
- Les dépenses du personnel affecté à la Recherche et Développement,
- Les frais de mission et déplacement.

L'ensemble de ses dépenses de Recherche et Développement engagées à ce jour ont été comptabilisées en charges, la Société considérant que la faisabilité technique de ses projets de développement ne sera démontrée qu'au moment de la délivrance des allégations santé sur les territoires cibles.

Les charges de recherche et développement s'élèvent à 7 027 K€ au 31 décembre 2021 contre 5 411 K€ au 31 décembre 2020. Cette évolution s'explique notamment par la poursuite de l'étude clinique de Phase II/III sur TOTUM•63 avec notre CRO partenaire et les coûts associés ainsi que par le lancement de l'étude clinique de Phase II sur TOTUM•070. Les charges externes augmentent de 1 818 K€ passant de 2 114 K€ au 31 décembre 2020 à 3 932 K€ au 31 décembre 2021. Cette évolution de l'activité de R&D a requis une mobilisation de ressources humaines complémentaires qui s'est traduite par une augmentation des charges de personnel de R&D de 89 K€ soit 1 938 K€ au 31 décembre 2021 contre 1 849 K€ au 31 décembre 2020. Au 31 décembre 2021, la Société compte dans ses effectifs 33 collaborateurs affectés à la Recherche et Développement.

➤ **Frais sur ventes et marketing**

Frais sur ventes et marketing (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Variation	
			en K€	en %
Achats et variations de stocks	6	3	3	100,0%
Charges externes	859	615	244	39,7%
Impôts, taxes et versements assimilés		8	(8)	-100,0%
Charges de personnel	613	382	231	60,5%
Dotations nettes aux amortissements	30	23	7	30,4%
Total frais sur ventes et marketing	1 508	1 031	477	46,3%

Les frais commerciaux et marketing se sont élevés à 1 508 K€ en 2021 contre 1 031 K€ en 2020. Cette augmentation reflète l'intensification des efforts marketing incluant, entre autres, l'augmentation des frais de personnel liés au recrutement de Sébastien BESSY en tant que Directeur des Opérations Marketing et Commerciales.

➤ **Frais généraux et administratifs**

Frais généraux et administratifs (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Variation	
			en K€	en %
Achats et variation de stocks	10	1	9	900,0%
Charges externes	360	457	(97)	-21,2%
Impôts, taxes et versements assimilés		15	(15)	-100,0%
Charges de personnel	689	775	(86)	-11,1%
Dotations nettes aux amortissements	65	103	(38)	-36,9%
Dotations nettes aux provisions et dépréciations		35	(35)	-100,0%
Autres produits et charges d'exploitation	(8)		(8)	
Total Frais généraux et administratifs	1 116	1 386	(270)	-19,5%

Les dépenses de Frais Généraux diminuent à 1 116 K € en 2021 contre 1 386 K € en 2020 du fait notamment de l'achèvement de l'implémentation de l'ERP fin 2020.

Résultat financier

Résultat financier (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)	Variation	
			en K€	en %
Intérêts et charges financières	(229)	(421)	192	-45,6%
Produits nets	142		142	-
Produits financiers			-	-
Autres charges financières	119		119	-
Produits de trésorerie et équiv. de trésorerie	-	-	-	-
Coût de l'endettement financier net	(229)	(421)	192	-45,6%

Le résultat financier sur la période présentée est essentiellement composé des charges financières sur emprunts et avances remboursables obtenus (se référer au paragraphe 8.1 du présent Document d'Enregistrement Universel) évalués selon les dispositions de la norme IAS39. Les produits financiers concernent les intérêts issus des comptes et dépôts à terme détenus par la Société.

La Société enregistre la dette correspondante à ces emprunts et avances à sa juste valeur, c'est-à-dire avec une décote pour les avances remboursables dont elle bénéficie (correspondant au différentiel de

taux entre le taux réel obtenu et le taux théorique d'un taux de marché sur prêt amorçage), de manière à ramener son taux d'intérêt effectif (TIE) à celui d'une dette normale et calculer les intérêts dus sur la base de ce TIE.

Le bénéfice induit par ce gain de différentiel de taux entre le taux réel obtenu et le taux théorique de marché est comptabilisé en subventions au sein des produits opérationnels.

Impôt sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés depuis sa création, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

Au 31 décembre 2021, la Société disposait de déficits fiscaux indéfiniment reportables d'un montant total de 30 401 K€.

Résultat net

Compte tenu des éléments ci-dessus, la perte nette s'est élevée respectivement à (8 626) K€ et (3 851) K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020.

8. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

8.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'ÉMETTEUR

La Société est en phase de recherche et développement depuis sa création sans dégagement de ressources financières et n'a jusque-là, excepté sur l'exercice 2020, dégagé que des flux de trésorerie opérationnels négatifs.

Aussi, pour assurer son développement, la Société a eu recours à plusieurs sources de financement dont principalement :

- Des émissions d'actions : outre les apports des actionnaires fondateurs (Sébastien PELTIER, Jocelyn PINEAU et Philippe CHARIER), sept levées de fonds effectuées dont l'introduction en bourse en juin 2017, l'augmentation par offre au public avec maintien du DPS en octobre 2019 et le placement privé d'avril 2021 au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n°2017*1129 du 14 juin 2017 ;
- Des emprunts ;
- Des avances remboursables obtenues auprès de Bpifrance ;
- Des remboursements de créances de Crédit d'Impôt Recherche ; ainsi que
- D'autres financements publics de type subventions d'États et aide Européenne.

Le tableau ci-dessous présente par nature et par année, l'ensemble des financements reçus par la Société depuis sa création .

Montants de financement reçus en fin d'exercice (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021	Exercice clos le 31 décembre 2020	Exercice clos le 31 décembre 2019	Exercice clos le 31 décembre 2018	Exercice clos le 31 décembre 2017 et avant	TOTAL	Montant restant à rembourser au 31/12/21
Augmentations de capital*	14 328	2 036	6 063	2 074	12 732	37 233	-
Emprunts**	473	3 000	110	-	1 227	4 810	4 063
Avances remboursables et prêts ayant fait l'objet d'un retraitement en IFRS (hors quote-parts considérées comme subventions d'exploitation***)	600	-	353	57	784	1 794	1 557
Subventions, aide Européenne et quote-parts des avances remboursables considérées comme subventions d'exploitation***	473	417	552	397	607	2 446	
Crédit Impôt Recherche (CIR)	1 250	1 219	1 182	474	565	4 691	
TOTAL PAR EXERCICE	17 124	6 672	8 260	3 003	15 915	50 974	
TOTAL CUMULE	50 974	33 850	27 178	18 918	15 915		

* déduction faite des frais d'émission versés et hors i) incorporation de l'emprunt participatif PCI octroyé en 2015 pour 300 K€ effectuée en avril 2016 ii) apport en nature effectué en 2014 pour 51 K€ (pas d'impact trésorerie)

** emprunts n'ayant pas fait l'objet de retraitement IFRS, déduction faite des frais d'émission d'emprunts

*** Quote-parts d'avances remboursables ou d'emprunts considérées comme des subventions d'exploitation selon les normes IFRS (compte tenu du différentiel de taux d'intérêt de remboursement favorable obtenu par la Société comparativement à un taux de marché)

Le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires au passif) s'élevait à 21 819 K€ au 31 décembre 2021 contre 14 585 K€ au 31 décembre 2020.

Au 31 décembre 2021, l'endettement financier est composé :

- De trois avances remboursables accordées par Bpifrance ;
- De six emprunts obtenus auprès de Bpifrance ;
- De deux prêts à taux zéro obtenus auprès de Bpifrance ;
- D'une avance remboursable obtenue auprès de la Communauté d'Agglomération de La Rochelle,
- De trois Prêts Garantis par l'État obtenu auprès de Bpifrance, BNP Paribas et Société Générale.

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Comptes à terme	541	660
Disponibilités	21 278	13 925
Total Trésorerie et équivalent de trésorerie (A)	21 819	14 585
Emprunts et avances remboursables - Part non courante	6 132	4 971
Emprunts et avances remboursables - Part courante	1 460	2 042
Endettement financier (B)	7 592	7 013
Endettement financier net (B) - (A)	(14 227)	(7 572)

8.2 FLUX DE TRÉSORERIE

L'exercice clos le 31 décembre 2021 s'est terminé sur un dégagement net de trésorerie de 7 235 K€, pour l'essentiel imputable à l'augmentation de capital réalisée en avril 2021, alors que l'exercice clos le 31 décembre 2020 s'était terminé par un dégagement de trésorerie de 6 552 K€.

Comptes combinés normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Flux de trésorerie généré par l'activité	(7 156)	2 693
Flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7)	(332)
Flux de trésorerie lié aux opérations de financement	14 398	4 191
<i>Incidence des variations des taux de change</i>	-	-
Variation de trésorerie sur la période	7 235	6 552
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	14 585	8 033
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	21 819	14 585

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

L'activité a généré une consommation de trésorerie de 7 156 K€ au 31 décembre 2021 contre un flux de trésorerie positif au 31 décembre 2020 de 2 693 K€. Elle s'analyse comme suit :

Comptes combinés normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Résultat net	(8 681)	(3 829)
<i>Dotations nettes aux amortissements et provisions</i>	941	1 037
<i>Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés</i>	1 447	677
<i>Autres produits et charges calculés</i>	-	35
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	(6 293)	(2 080)
<i>Variation du BFR lié à l'activité</i>	(862)	4 773
Flux de trésorerie généré par l'activité	(7 156)	2 693

Au cours de l'exercice 2021, la capacité d'autofinancement s'est détériorée de 4 213 K€ par rapport à 2020. Au 31 décembre 2021, la capacité d'autofinancement s'est élevée à (6 293) K€ contre (2 080) K€ à fin 2020, reflétant l'activité soutenue de la Société notamment dans son activité de R&D.

Pour rappel, la variation importante du BFR au 31 décembre 2020 s'expliquait par l'importance des produits constatés d'avance. Ces produits sont principalement constitués par le prorata de l'upfront reçu dans le cadre du contrat Nestlé et étalé sur la durée du contrat (15 ans) soit 4 409 K€.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissements pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020 s'est élevée respectivement à 7 K€ et 332 K€. Elle s'analyse comme suit :

Comptes combinés normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Décaissement sur acquisitions immobilisations incorporelles	(115)	(169)
Décaissement sur acquisitions immobilisations corporelles	(306)	(162)
Encaissement sur cessions immobilisations corporelles	423	
Décaissement sur acquisitions immobilisations financières	(25)	(36)
Actions propres (contrat de liquidité)	14	35
Encaissement sur cession d'immobilisations financières	2	-
Flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7)	(332)

Toutes les dépenses de recherche et développement préclinique et clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des allégations santé ou avis de la part des autorités au sein de l'Union européenne ou des États-Unis, les principaux investissements en immobilisations incorporelles au cours de la période présentée ont concerné les dépôts et l'extension des brevets et marques sur les différents territoires sur lesquels la Société souhaite intervenir.

Les investissements en immobilisations corporelles concernent principalement en 2021 l'acquisition de nouveaux équipements techniques sur la plateforme de Riom qui ont ensuite été financés par un partenaire bancaire sous forme de lease-back.

Les acquisitions d'immobilisations financières correspondent à la garantie de 25 000 € liée au prêt amorçage BPI obtenu en juin 2021. Les actions propres correspondent à la valorisation des actions auto-détenues par la société au 31 décembre 2021.

Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux nets de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés à 14 398 K€ au titre de l'exercice 2021 et 4 191 K€ au titre de l'exercice 2020. Ces 14 398 K€ € en 2021 sont principalement liés à l'augmentation de capital réalisée par la Société en avril 2021 ainsi qu'à l'obtention d'un Prêt d'amorçage et d'un Prêt Innovation obtenus auprès de Bpifrance d'un montant global de 1 250 K€ obtenu à l'été 2021 alors qu'en 2020 les 4 191 K€ € étaient principalement liés à l'augmentation de capital par placement privé de juillet 2020 ainsi qu'à l'obtention de trois Prêts Garantis par l'Etat d'un montant de 3 000 K€ obtenu à l'été 2020.

Comptes combinés normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2021 (12 mois)	Exercice clos le 31 décembre 2020 (12 mois)
Augmentation de capital	14 329	2 036
Paieement de la dette de loyers IFRS 16	(678)	(659)
Encaissements provenant d'emprunts	1 170	3 000
Remboursement d'emprunts	(423)	(186)
Flux de trésorerie lié aux opérations de financement	14 398	4 191

Les flux encaissés par la Société au titre de la période présentée ont été décrits dans les paragraphes ci-dessus (précision : les flux « encaissement provenant d'emprunts » englobent les flux d'emprunts encaissés de Bpifrance ainsi que la quote-part des avances remboursables encaissées et qui n'a pas fait l'objet d'un reclassement selon les normes IFRS en tant que subventions d'exploitation, la quote-part reclassée en subventions d'exploitation étant présentée dans les flux liés aux activités opérationnelles ; ainsi que la dette de loyer liée à la mise en application de la norme IFRS 16).

Le remboursement d'emprunt en 2021 concerne :

- Le prêt amorçage Bpifrance de décembre 2014 ;
- Le prêt amorçage Bpifrance de décembre 2016 ;
- Le prêt à taux zéro Bpifrance de mai 2017 ;
- Le prêt à taux zéro Bpifrance de novembre 2017 ;
- Le prêt amorçage Bpifrance de novembre 2017 ;
- Le Prêt Garanti par l'Etat obtenu auprès de Bpifrance en juillet 2020 ;
- L'avance remboursable Bpifrance de décembre 2014 ;
- L'avance remboursable Bpifrance de juillet 2016 ;
- L'avance remboursable FMR ;
- L'avance remboursable de la Communauté d'Agglomération de La Rochelle ;

Pour les autres prêts amorçage émis auprès de Bpifrance bénéficiant de différés de remboursement, se référer au paragraphe 8.3.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Informations sur les conditions d'emprunt et structure de financement

Les informations relatives au financement des activités de la Société figurent au paragraphe 8.3.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

8.3 BESOINS DE FINANCEMENT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

8.3.1 BESOINS EN FINANCEMENT

À la date de publication du présent Document d'Enregistrement Universel, compte tenu :

- De sa trésorerie disponible au 31 décembre 2021, publiée le 15 mars 2022, s'élevant à 21 819 K€ ;
- De ses dépenses opérationnelles liées à son plan de développement en cours ;
- De l'échéancier de sa dette financière actuelle ;

La société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des douze prochains mois et de couvrir ses besoins de financement jusqu'au premier semestre 2024.

8.3.2 STRUCTURE DE FINANCEMENT

Financement par le capital

Au cours des exercices 2021 et 2020, la Société a vu ses capitaux propres augmentés jusqu'à atteindre 14 295 K€ au 31 décembre 2021 (nets de frais d'émission).

Il est précisé que la Société a procédé en avril 2021 à une augmentation de capital par placement privé d'un montant brut de 15 millions d'euros au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n°2017*1129 du 14 juin 2017.

CHAPITRE 8 : TRÉSORERIE ET CAPITAUX

Financement par emprunt

La Société a obtenu sur la période présentée un Prêt amorçage investissement et un Prêt Innovation d'un montant global de 1 250 K€ de la part de Bpifrance.

Ces 11 prêts représentent un montant total de 5 896 K€ dont les principales caractéristiques et échéanciers sont repris dans le tableau ci-après :

Emprunts	Taux (hors assu. et garantie)	Date	Durée (et différé d'amortissement)	Garanties	Montant nominal souscrit	Solde à rembourser au 31/12/21	Part < 1 an	De 1 à 5 ans	Part > 5 ans	Solde à rembourser au 31/12/20
Prêt amorçage Bpifrance	3,52%	juin-21	33 trimestres (dont 13 trimestres de différé)	Garantie à hauteur de 80% par le Fonds National de Garantie des Prêts d'Amorçage Investissement	500 K€	500 K€	-	250 K€	250 K€	-
Prêt innovation Bpifrance	0,76%	mai-21	30 trimestres (dont 10 trimestres de différé)	-	750 K€	750 K€	-	487,5 K€	262,5 K€	-
Prêt Garanti par l'Etat BPI	1,75%	juil-20	1 échéance	Garantie par l'Etat au titre du fonds de garantie Etat Coronavirus à hauteur de 90%	1 000 K€	950 K€	200 K€	750 K€	-	1 000 K€
Prêt Garanti par l'Etat SG	1,71%	juil-20	5 échéances annuelles	Garantie par l'Etat au titre du fonds de garantie Etat Coronavirus à hauteur de 90%	1 000 K€	1 000 K€	198 K€	802 K€	-	1 000 K€
Prêt Garanti par l'Etat BNP	1,00%	juil-20	5 échéances annuelles	Garantie par l'Etat au titre du fonds de garantie Etat Coronavirus à hauteur de 90%	1 000 K€	1 000 K€	196 K€	804 K€	-	1 000 K€
Prêt innovation R&D Bpifrance	0,74%	nov-19	31 trimestres (dont 11 trimestres de différé)	-	110 K€	110 K€	-	88 K€	22 K€	110 K€
Prêt à taux zéro pour l'innovation Bpifrance	0%	nov-17	30 trimestres (dont 10 trimestres de différé)	-	250 K€	175 K€	50 K€	125 K€	-	225 K€
Prêt amorçage investissement Bpifrance	Fixe: Taux 4,32% l'an	nov-17	32 trimestres (dont 12 trimestres de différé)	* à hauteur de 40% par le Fonds National de Garantie des Prêts d'Amorçage Investissement * à hauteur de 40% par le Fonds Européen d'Investissements * Souscription d'une assurance-décès par Sébastien Peltier pour 350 K€	350 K€	315 K€	70 K€	245 K€	-	350 K€
Prêt à taux zéro pour l'innovation Bpifrance	0%	mai-17	31 trimestres (dont 11 trimestres de différé)	-	350 K€	227,5 K€	70 K€	157,5 K€	-	297,5 K€
Prêt d'amorçage Bpifrance	Variable : Taux moyen mensuel de rendement des emprunts d'Etat à LT majoré de 3,95 points pendant 3 ans, puis majoré de 5,5 points pendant 5 ans	août-16	32 trimestres (dont 12 trimestres de différé)	* à hauteur de 40% par le Fonds National de Garantie des Prêts d'Amorçage Investissement * à hauteur de 40% par le Fonds Européen d'Investissements * Souscription d'une assurance-décès par Sébastien Peltier pour 150 K€	150 K€	97,5 K€	30 K€	67,5 K€	-	127,5 K€
Prêt d'amorçage Bpifrance	Variable : Euribor 3 mois majoré de 3,7 point pendant 3 ans, puis de 5,5 points pendant 5 ans	déc-14	32 trimestres (dont 12 trimestres de différé)	* à hauteur de 80% par le fonds " Prêt participatif d'amorçage des PME et TPE" * à hauteur de 20% par le fonds de garantie d'intervention AI/ISI * Souscription d'une assurance-décès par Sébastien Peltier pour 350 K€	350 K€	105 K€	70 K€	35 K€	-	175 K€
Total endettement brut					5 896 K€	5 230 K€	884 K€	3 812 K€	535 K€	4 285 K€

Dont part des prêts taux zéro et avances remboursables considérés comme des subventions d'exploitation selon les normes IFRS

309 K€

À ce montant nominal total d'emprunts souscrits à l'origine par la Société, se rajoute 300 K€ de prêt participatif souscrit auprès de Poitou-Charentes Innovation qui ont fait l'objet d'une incorporation en capital en avril 2016 à l'occasion du deuxième tour de financement effectué par la Société.

Les emprunts contractés ne sont assortis d'aucun covenant.

Financement par avances remboursables

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des 5 programmes :

Date obtention	Montant max	Programme concerné	Durée et différé de remboursement	Conditions de remboursement minimales	Avances obtenues au 31/12/21	Avances obtenues au 31/12/20	Avances obtenues au 31/12/19	Avances obtenues au 31/12/18	Avances obtenues en 2017 et avant	Montant restant à obtenir
nov-19	520 K€	Développement de programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatiques.	19 trimestres à compter de décembre 2022	Remboursement forfaitaire minimum de 208 K€			416 K€			104 K€
oct-18	70 K€	Accompagnement de l'entreprise dans le cadre de son développement par la prise en charge de ses loyers sur une durée de 3 ans avec un plafond de 30% de la valeur locative vénale.	5 annuités avec un différé de remboursement de 2 ans	Aucune condition de remboursement minimal.				70 K€		-
nov-17	100 K€	Fonds Mutualisé de Revitalisation du Puy de Dôme (FMR63) : procéder à la création d'activités et au développement d'emplois (création de 20 emplois)	36 mois	Aucune condition de remboursement minimal.					100 K€	-
oct-16	219 K€	Développement et de tests précliniques VAL-63000, programme de recherche lié au développement d'un produit candidat médicament sur le traitement du diabète de type 2	16 trimestres identiques à compter de mars 2020	Quelle que soit l'issue du programme de développement, une somme forfaitaire de 109,5 K€ devra être remboursée à compter de mars 2020 en 8 échéances trimestrielles de 13,69 K€.			44 K€		175 K€	-
déc-14	205 K€	Développement d'un complément alimentaire hypoglycémiant (dont phase clinique) concernant le projet VAL-63 (devenu « Totum 63 »)	20 trimestres à compter de décembre 2018	Quelle que soit l'issue du programme de développement, une somme forfaitaire de 100 K€ devra être remboursée en 9 échéances trimestrielles de 10,25 K€ à compter de décembre 2017 et ce jusqu'à décembre 2019 complétées d'une échéance de 7,75 K€ en mars 2020.				41 K€	164 K€	-
Total avances remboursables perçues au 31 décembre 2021					-	-	460 K€	111 K€	439 K€	88 K€

Dont part d'avances remboursables considérées comme des subventions d'exploitation selon les normes IFRS

114 K€ 13 K€ 111 K€

Concernant l'avance remboursable obtenue en décembre 2019 auprès de Bpifrance, le remboursement est soumis à des conditions de succès technique. Dans tous les cas, la Société devra rembourser un minimum de 208 000 €. En cas de succès, le remboursement doit débiter à la fin de l'année 2022 avec des échéances trimestrielles jusqu'en septembre 2027.

Concernant l'avance remboursable obtenue auprès du Fonds Mutualisé de Revitalisation, le remboursement n'est soumis à aucune condition et a débuté au début de l'année 2018 avec des échéances mensuelles pendant 36 mois.

Concernant l'avance remboursable Bpifrance VAL-63000, les critères à respecter pour que le projet financé soit qualifié de succès technique sont principalement :

- Des résultats positifs sur l'étude clinique de Phase I/II sur le produit LpD64 (anciennement Lipidrive®) ;
- Des hypothèses de mécanisme d'action vérifiées sur VAL-63000DB ;
- La réussite de la pharmaco-modulation en milieux super acides d'une des deux molécules présentes dans VAL-63000DB.

Compte tenu des résultats du programme, la Société a validé le succès technique total et par conséquent que l'avance sera effectivement remboursée.

Concernant l'avance remboursable Bpifrance TOTUM•63, les critères à respecter pour que le projet financé soit qualifié de succès technique sont principalement des résultats positifs sur l'étude clinique de Phase IIA sur TOTUM•63.

Au vu des résultats cliniques de la Phase IIA obtenus sur TOTUM•63, la Société a validé le succès technique total et par conséquent l'avance sera effectivement remboursée.

À ce jour, la Société a commencé à rembourser l'avance remboursable Bpifrance obtenue en 2014, l'avance remboursable obtenue auprès du FMR, l'avance remboursable Bpifrance obtenue en 2016, l'avance remboursable obtenue auprès de la Communauté d'Agglomération de La Rochelle.

Financement par le Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits au paragraphe 8.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Grâce à son statut fiscal de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »), la Société obtient le versement du CIR durant l'exercice suivant son attribution. En conséquence, le flux de trésorerie relatif au CIR sur un exercice correspond au montant du CIR calculé sur les dépenses éligibles supportées pendant l'exercice précédent.

Financement par obtentions de subventions d'État et aide Européenne

La Société a obtenu depuis sa création des subventions pour un montant global supérieur à 2 400 K€ dont près de 534 K€ restant à percevoir dans les mois à venir.

La Société a également bénéficié de subventions. Le tableau ci-après récapitule d'un point de vue comptable les montants reconnus en produits ainsi que les flux financiers générés par les subventions sur la période présentée :

Subvention	Subvention obtenue en	Objet	Montants comptabilisés		Montants perçus		Reste à percevoir (montant maximum)
			2021	2020	2021	2020	
FEDER	mars-16	Soutien du Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) associé à la Région Aquitaine-Limousin-Poitou Charentes pour son programme de recherche VAL-07 ("Développement d'un nutraceutique pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie légère à modérée"). Montant maximum : 887 K€ (sur dépenses décaissées par la Société sur le projet d'ici à fin juin 2019).	363	176	163		363
Région Nouvelle Aquitaine	oct-17	Subvention d'aide à l'innovation pour contribuer au financement du programme de recherche et développement de l'entreprise VALBIOTIS. Montant de 350 K€.		350	175		-
Région Auvergne-Rhône-Alpes et Ministère de l'Economie et des Finances	févr-19	Subvention d'aide au développement de deux produits pour la prise en charge du pré-diabète et du surpoids/obésité pour les travaux de recherche préclinique préalable au dépôt des dossiers d'allégation, Montant : 350 K€				175	-
Région Nouvelle Aquitaine	avr-19	Subvention d'aide au développement commercial. Montant : 537 K€	148	142		161	161
Autres subventions régionales dont le montant unitaire est inférieur à 10 K€			13	11	13	10	-
Sous-total Subventions d'Etat/Région et de l'Union Européenne			524	679	351	346	534
Impact comptable IFRS - avantages sur avances remboursables et prêts à taux zero octroyés -			122	71	122	71	
TOTAL SUBVENTIONS			646	750	473	417	

Depuis la création de l'entreprise, la Société a obtenu plusieurs subventions de l'État ainsi que de l'Union européenne représentant un montant maximum de près de 2 500 K€.

Compte tenu des dépenses engagées relatives à ces subventions sur les projets financés, 524 K€ et 679 K€ ont été reconnus en produits respectivement en 2021 et 2020. Sur 2021, 351 K€ ont été encaissés relativement à ces subventions, 534 K€ restant à encaisser dans les mois à venir (dans la mesure où la Société mène à son terme les projets financés) et portent sur la subvention FEDER au titre du programme de développement TOTUM•070, programme présenté au paragraphe 5.1.2 du présent Document d'Enregistrement Universel et sur la subvention de la Région Nouvelle-Aquitaine pour l'aide au développement commercial.

Conformément à la norme IAS 20 traitant de la comptabilisation des subventions publiques, sont reconnus en produits opérationnels :

- Le bénéfice de taux inférieurs à celui du marché (considéré pour les prêts amorçage aux alentours de 5%) dont bénéficie la Société à travers les quatre avances remboursables et les prêts à taux zéro obtenus sur la période présentée. La décote de taux dont a bénéficié la Société au titre des quatre avances remboursables et des prêts à taux zéro sur la période présentée a été estimée à respectivement 122 K€ en 2021 et 71 K€ en 2020.

8.4 RESTRICTION A L'USAGE DES CAPITAUX

A l'exception des cautions bancaires comptabilisées en actifs financiers non courants pour un montant total de 104 K€ au 31 décembre 2021, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

8.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES

A la date du présent document, la Société n'envisage pas d'investissements significatifs.

9. ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

La Société développe des produits qui, de par leurs caractéristiques (composition, forme galénique, usage...), répondent à la réglementation des compléments alimentaires.

9.1 UNE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE COMPLEXE

Mise sur le marché des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

La mise sur le marché d'un complément alimentaire en Europe doit répondre d'une part, aux exigences de la Directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des États Membres concernant les compléments alimentaires, et d'autre part, aux réglementations spécifiques applicables dans chacun des États Membres où le produit sera commercialisé.

Selon l'État Membre, les modalités de mise sur le marché sont plus ou moins contraignantes (nécessité de notifier la mise sur le marché auprès de l'autorité compétente, existence de listes de plantes et/ou substances autorisées ou interdites...).

Par exemple, en France, la mise sur le marché d'un complément alimentaire nécessite une notification auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). De plus, la France a publié différents arrêtés listant les ingrédients pouvant être utilisés dans la formulation des compléments alimentaires, entre autres :

- L'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires ;
- L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi (« Arrêté Plantes ») ;
- L'arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires (« Arrêté Substances »).

Communication de santé applicable aux compléments alimentaires

L'utilisation d'une communication santé pour des compléments alimentaires est soumise au Règlement Européen n°1924/2006/CE concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.

Ce règlement, entré en application le 1^{er} juillet 2007, définit :

- Une **allégation** comme « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières » ;
- Une **allégation santé** comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé ».

➤ **Allégations « génériques » et allégations « en attente »**

À ce jour, le règlement 1924/2006/CE a abouti à :

- La mise en place d'un « registre » d'allégations autorisées (publié dans le Règlement 432/2012/UE et amendements), comptant aujourd'hui environ 300 allégations relatives principalement aux vitamines et minéraux. Ces allégations dites « génériques » peuvent être utilisées dès lors que les ingrédients entrant dans la composition d'un complément alimentaire répondent aux conditions d'utilisation définies dans ce registre ;
- La publication d'une liste d'allégations dites « en attente », comprenant majoritairement des allégations relatives aux plantes et extraits de plantes (environ 2000 allégations). Ces allégations « en attente » peuvent aujourd'hui être utilisées dès lors que les ingrédients entrant dans la composition d'un complément alimentaire répondent aux conditions d'utilisation associées. Cependant, l'EFSA (l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) et la Commission Européenne sont en cours de discussion quant à l'avenir de cette liste. En effet, s'agissant des plantes, les autorités se questionnent sur la nécessité de modifier le cadre de l'évaluation pour y inclure des informations relatives à la qualité et la traditionnalité d'utilisation des plantes.

La possibilité d'utiliser des allégations « génériques » et/ou des allégations « en attente » explique le caractère pléthorique de l'offre existant sur le marché du complément alimentaire où coexistent des produits à l'efficacité extrêmement variable ne permettant pas au consommateur d'effectuer un choix éclairé.

➤ **Nouvelle demande d'allégations**

Le règlement 1924/2006/CE précise que toute allégation de santé non autorisée est interdite. Dès lors qu'un industriel souhaite utiliser une allégation autre qu'une allégation « générique » ou une allégation « en attente », il doit en faire la demande auprès de l'autorité compétente de son État Membre, demande qui sera transmise à l'EFSA pour évaluation.

Plusieurs types de demandes d'allégations existent :

- Les allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles (selon Article 13.5 du règlement 1924/2006/CE), et :
 - Basées sur des preuves scientifiques nouvellement établies ; et/ou
 - Contenant une demande de protection des données ;
- Les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie (selon l'article 14.1.a du règlement 1924/2006/CE) ;
- Les allégations relatives au développement et à la santé des enfants (selon l'article 14.1.b du règlement 1924/2006/CE).

Les éléments transmis dans le dossier de demande d'évaluation d'une allégation de santé doivent conduire à une preuve non équivoque de l'effet allégué sur la population cible. Ces éléments sont :

- Les données de caractérisation de la denrée alimentaire, comprenant :
 - L'identification et la quantification des ingrédients entrant dans la composition du produit ;
 - La description du procédé de fabrication et des points de contrôle ;
 - Les données relatives à la reproductibilité du produit permettant de démontrer que les spécifications du produit sont identiques d'un lot à l'autre (*batch-to-batch analysis*) ;

- Les données de stabilité du produit, permettant de justifier que les propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques du produit sont stables pendant toute sa durée de vie (détermination de la date de durabilité minimale) ;
- Des données précliniques qui portent notamment sur le mécanisme d'action du produit afin de comprendre son fonctionnement. Ces données reposeront entre autres sur les résultats des tests *in vitro* (menés sur cultures cellulaires et tissus) et *in vivo* (menés sur animaux) ;
- Les résultats des études cliniques menées chez l'Homme, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques. Ces études devront être menées sur une population cible présentant le risque de développer l'indication concernée, contrairement à une population ayant déjà développé la maladie et nécessitant un traitement pharmacologique. L'objectif principal de ces études cliniques sera de démontrer de manière non équivoque la sécurité et l'efficacité du produit.

S'il le souhaite, l'industriel peut, lors de la demande, indiquer les informations qu'il considère comme relevant de la propriété exclusive du demandeur. En cas d'évaluation positive du dossier par l'EFSA, et si les informations propriétaires constituent un élément clé pour la justification de l'allégation, alors l'industriel obtiendra une allégation dite « propriétaire » pour une durée de 5 ans. L'avis de l'EFSA publié suite à l'évaluation du dossier ne donne aucun détail relatif aux données propriétaires qui ont motivé la décision.

En termes de formalisme, l'industriel adresse son dossier à l'autorité compétente de son État Membre (en France, la DGCCRF) qui s'assure de sa recevabilité avant de le transmettre à l'EFSA. Une fois transmis, la durée d'évaluation du dossier est de 5 mois. Ce délai est suspendu dans le cas d'une procédure dite « *stop the clock* » en cas de demande d'informations complémentaires de la part de l'EFSA.

Il est à noter que dans le cadre du règlement (UE) 2019/1381 relatif à la transparence et à la pérennité de l'évaluation des risques de l'Union dans la chaîne alimentaire, l'EFSA rend public l'ensemble des données et informations transmises par le demandeur dans le cadre de la procédure d'évaluation. Par dérogation à ce principe général de transparence, l'EFSA peut, à la demande de l'industriel, accorder la confidentialité de certaines informations. En particulier, un traitement confidentiel peut être demandé pour les informations relatives au process de fabrication ou à la composition détaillée du produit, ainsi que les informations concernant les liens commerciaux ou la stratégie commerciale.

Les informations confidentielles ne seront pas rendues publiques.

La difficulté d'obtention d'une allégation propriétaire se démontre par le nombre très limité de celles accordées à ce jour en Europe. À ce jour, l'EFSA n'a donné un avis favorable que sur :

- Huit allégations propriétaires relatives à un fonctionnement physiologique normal.
- Deux allégations relatives à la réduction d'un facteur de risques de maladie cardio-vasculaire : l'un concerne les produits Danacol® de Danone et l'autre, le Limicol® du Laboratoire Lescuyer.

L'obtention de telles allégations permettra l'optimisation du potentiel commercial des produits grâce à l'emploi de messages santé forts et très différenciant par rapport à ceux véhiculés par la majeure partie des compléments alimentaires disponibles sur le marché.

9.2 UNE RÉGLEMENTATION AUX ÉTATS-UNIS SIMILAIRE A LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE

Mise sur le marché des compléments alimentaires

La mise sur le marché d'un complément alimentaire sur le territoire américain doit répondre aux exigences du « *Dietary Supplement Health and Education Act* » (DSHEA) de 1994, qui amende le « *Federal Food, Drug & Cosmetic Act* ».

Le DSHEA définit les compléments alimentaires, ou « *Dietary Supplements* », comme des produits destinés à supplémer l'alimentation et contenant un ou plusieurs nutriments ou substances (vitamines, minéraux, acides aminés, plantes et extraits...). Ils sont donc destinés à être consommés par voie orale, et se présentent sous la forme de comprimés, gélules, poudre, liquide, notamment. La mise sur le marché américain d'un complément alimentaire ne nécessite pas de notification auprès de la FDA.

En revanche, le DSHEA introduit la notion de « *New Dietary Ingredient* » (Nouvel Ingrédient Alimentaire) ou NDI. Un NDI est défini comme un ingrédient qui n'a pas été utilisé dans un complément alimentaire mis sur le marché aux États-Unis avant le 15 octobre 1994.

La mise sur le marché d'un NDI doit faire l'objet d'une notification auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) au moins 75 jours avant la mise sur le marché. Le dossier de notification rassemble les données permettant d'établir que la consommation du NDI ou du complément alimentaire contenant le/les NDI peut raisonnablement être considérée comme sûre, en tenant compte des recommandations de consommation telles que proposées sur l'étiquetage du complément alimentaire.

Il est à noter qu'il n'existe pas de liste d'ingrédients utilisés dans les compléments alimentaires avant le 15 octobre 1994. Ainsi, il est de la responsabilité des industriels de s'assurer que les ingrédients entrant dans la composition du complément alimentaire sont, ou non, des NDI.

Communication de santé applicable aux compléments alimentaires

L'utilisation d'une communication santé pour les compléments alimentaires doit répondre aux exigences du DSHEA et du « *Nutritional Labeling and Education Act* » (NLEA).

Ainsi, l'étiquetage d'un complément alimentaire peut porter différents types d'allégations :

➤ **L'allégation sur la teneur en éléments nutritifs (« *Nutrient content claims* »)**

Elle décrit la quantité relative d'un nutriment ou d'une substance dans un produit. Elle ne nécessite aucune approbation de la part de la FDA, dans la mesure où le produit respecte les réglementations existantes et que ses ingrédients sont reconnus par la FDA comme étant non nocifs pour un usage humain.

➤ **L'allégation décrivant le rôle d'un nutriment sur une fonction de l'organisme (« *Structure/function claim* »)**

Il s'agit d'une déclaration équivalente à celles autorisées en Europe au titre d'un fonctionnement physiologique normal (comment un produit affecte de manière normale, un organe ou les systèmes du corps humain) et ne peut mentionner aucune maladie spécifique. Elle ne requiert pas d'approbation de la FDA mais l'industriel doit fournir à cette dernière le texte de l'allégation dans les 30 jours suivant la mise sur le marché.

Il est à noter que lorsque l'étiquetage d'un complément alimentaire porte une allégation de type « *Structure/function claim* », la phrase suivante doit être apposée : "*This claim has not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease.*" (« Cette allégation n'a pas été évaluée par la Food and Drug Administration. Ce produit n'est pas destiné au diagnostic, au traitement, à la guérison ou à la prévention d'une maladie. »).

➤ L'allégation de santé (« *Health claim* »)

Elle caractérise le lien entre un ingrédient ou un complément alimentaire et une maladie ou un état de santé.

Dès lors qu'un industriel souhaite utiliser une allégation de santé, une demande doit être formulée auprès de la FDA, accompagnée de preuves scientifiques fortes. En effet, lors de l'évaluation, l'ensemble des preuves scientifiques disponibles doit démontrer la relation entre l'ingrédient ou le complément alimentaire et une maladie ou un état de santé. Un consensus scientifique (« *Significant Scientific Agreement* ») doit être validé par un ensemble d'experts qualifiés.

Dans le cas où les conclusions de l'évaluation ne permettent pas de mettre en évidence de manière certaine le lien entre l'ingrédient ou le complément alimentaire et une maladie ou un état de santé, l'allégation pourra être requalifiée en « *Qualified health claim* ».

Le tableau ci-dessous résume les différents types d'allégations de santé :

Types d'allégations de santé reconnues par la FDA^{72,73}

Type d'allégation de santé	Niveau de preuve	Proposition d'énoncé à associer sur l'étiquetage
Allégation de santé obtenue selon un consensus scientifique (Significant Scientific Agreement)	Élevé	/
« <i>Qualified health claim</i> »	Bon/modéré	« <i>Scientific evidence suggests but does not prove...</i> » (« Les preuves scientifiques suggèrent, mais ne confirment pas... »)
	Faible	« <i>... although there is scientific evidence supporting the claim, the evidence is not conclusive.</i> » (« ... bien qu'il existe des preuves scientifiques supportant l'allégation, ces preuves ne sont pas concluantes ».)
	Très faible	« <i>Very limited and preliminary scientific research suggest..., FDA concludes that there is little scientific evidence supporting this claim.</i> » (« Les preuves scientifiques préliminaires suggèrent... La FDA conclut qu'il n'existe que peu de données scientifiques permettant de justifier l'allégation. »)

⁷² Hasler CM. Health claims in the United States: An aid to the public or a source of confusion? J. Nutr. 2008; 138: 1216S-1220S.

⁷³ FDA. Consumer health information for better nutrition initiative: task force final report. July 10, 2003
<https://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm096010.htm> (Consulté le 13/06/2018)

Comme en Europe, les éléments transmis dans le dossier de demande d'évaluation d'une allégation de santé auprès de la FDA doivent démontrer de manière non équivoque le lien entre la consommation du produit et l'effet allégué sur la population cible. Ces éléments sont :

- Les informations préliminaires, qui comprennent :
 - La composition quali-quantitative du produit ;
 - La démonstration que chaque ingrédient peut être utilisé dans des denrées alimentaires conformément à la réglementation américaine ;
- Un résumé des données scientifiques disponibles, comprenant :
 - Les données précliniques issues des études menées *in vitro* (sur cultures cellulaires et tissus) et *in vivo* (sur animaux) ;
 - Les résultats des études cliniques de Phase I et de Phase II menés chez l'Homme, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ;
 - Les données précliniques et cliniques identifiées dans la littérature scientifique, ainsi que d'autres documents scientifiques, considérés comme relevant dans le cadre de la justification de l'allégation.

De plus, ce résumé doit présenter les informations relatives :

- À la dose permettant d'obtenir l'effet allégué ;
- À la population cible, et présenter les avantages pour cette population de consommer le produit ;
- Aux possibles effets secondaires associés à la consommation du produit.

L'objectif de ce résumé est de démontrer l'existence d'un consensus scientifique admis par des experts qualifiés permettant de justifier l'allégation.

- Les données analytiques, c'est-à-dire les données relatives à la reproductibilité du produit permettant de démontrer que les spécifications du produit sont identiques d'un lot à l'autre (*batch-to-batch analysis*) ;

- Le(s) libellé(s) de l'allégation proposé(s).

En termes de formalisme, l'industriel adresse son dossier à la FDA qui en accuse réception par courrier dans les 15 jours.

Dans les 100 jours suivant la date de réception, la FDA évalue la demande et informe l'industriel que sa demande a été refusée ou évaluée positivement.

Il est à noter que :

- L'évaluation de la FDA débute par la section « informations préliminaires » de la demande. Si les informations transmises dans cette section ne sont pas conformes, la demande sera rejetée ;

- Si la FDA considère que les informations transmises dans le dossier de demande sont insuffisantes pour répondre aux exigences du « *Significant Scientific Agreement* », des discussions peuvent être engagées avec l'industriel pour lui proposer de réaliser l'évaluation qui permettrait de statuer sur un « *Qualified Health Claim* ».

En cas d'évaluation positive, la demande sera publiée et soumise à commentaire pendant 60 jours.

Enfin, la FDA dispose de 90 jours pour notifier à l'industriel soit le refus de sa demande, soit son souhait de proposer un amendement dans le Registre Fédéral Américain qui autorisera l'utilisation de l'allégation. Cette publication « officielle » a lieu dans les 270 jours suivants la proposition de la FDA.

La difficulté d'obtention d'une allégation de santé selon un « *Significant Scientific Agreement* » se démontre par le nombre limité de celles accordées à ce jour aux États-Unis (12 allégations autorisées).

Frontières entre la qualification de complément alimentaire et de médicament

Considérant la composition et l'efficacité des produits, deux voies réglementaires principales pourraient être envisagées pour la mise sur le marché :

- la voie thérapeutique (statut médicament) gérée au niveau européen par l'EMA (*European Medicines Agency*), et au niveau américain par la FDA ; et
- la voie nutritionnelle (statut complément alimentaire) gérée au niveau européen par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) et au niveau américain par la FDA.

À l'heure actuelle, la Société considère que le statut alimentaire est le plus adapté pour ses produits en cours de développement. En revanche, il ne peut être exclu un risque de requalification des produits en médicaments par fonction. La requalification pourrait intervenir à l'initiative de l'EMA et/ou d'une autorité nationale en s'appuyant sur au moins l'un des trois principaux facteurs suivants :

- 1- La population cible étudiée dans les études cliniques (malades *versus* personnes à risque ou saines). Pour limiter ce risque, la Société effectue la majorité des études cliniques sur les populations cibles demandées par l'EFSA et la FDA. S'agissant d'une demande d'allégation santé relative à la réduction d'un facteur de risque du diabète de type 2, la Société réalise ces études majoritairement sur des sujets prédiabétiques et non diabétiques ;
- 2- L'amplitude de l'effet allégué (nutrition : effet d'ordre physiologique ; médicament : effet pharmacologique). Pour limiter ce risque, la Société demandera, par exemple pour TOTUM•63 une allégation santé pour une dose journalière induisant un effet d'ordre physiologique et non thérapeutique. Par ailleurs, la Société présente et entend continuer ses présentations en congrès scientifiques en présentant ses produits comme étant des produits dédiés à réduire des facteurs de risque de maladie ou améliorant des états à risque ou d'accompagnement nutritionnels, en aucun cas comme des produits curatifs ; et enfin
- 3- La présence d'une plante justifiant d'un usage médical bien établi. Aucune plante présente dans TOTUM•63, TOTUM•070, TOTUM•854 et TOTUM•448 ne bénéficie d'un usage médical bien établi. Ce risque est donc écarté.

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

10.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Depuis la clôture du dernier exercice, les principaux événements marquants ont été les suivants (les communiqués de presse détaillés relatifs à ces événements sont consultables sur le site internet de la Société) :

2022 :

- **Janvier**
 - La Société annonce une accélération du calendrier clinique sur des indications majeures : des résultats attendus en 2022 dans le prédiabète, l'hypercholestérolémie et la pression artérielle.
- **Février**
 - La Société annonce avoir reçu les autorisations de lancer les deux études cliniques de Phase II/III INSIGHT et INSIGHT 2, dernière étape du développement de TOTUM•854 pour la réduction de la pression artérielle.
- **Mars**
 - La Société annonce une évolution prochaine de son Directoire. Départ programmé au 30 juin 2022 de Jocelyn PINEAU, Directeur Administratif et Financier et membre du Directoire. Recrutement d'un nouveau Directeur Administratif et Financier expérimenté pour accompagner le développement de Valbiotis en tant qu'acteur innovant dans la nutrition santé.
 - La Société publie ses résultats annuels 2021.
 - La Société renforce son engagement dans la RSE en signant le Global Compact des Nations Unies et en adhérant au Pacte Mondial Réseau France.
 - La Société annonce les résultats positifs de l'étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action de TOTUM•070 contre l'hypercholestérolémie.
- **Avril :**
 - La Société annonce la première visite du premier patient dans l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 réalisée par l'INAF, en partenariat avec Nestlé Health Science.

10.2 EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU ÉVÈNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

11. PRÉVISION OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou estimations de bénéfice.

12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

12.1 DIRECTOIRE ET CONSEIL DE SURVEILLANCE

La Société est actuellement constituée sous forme de société anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance.

Noms, adresses professionnelles et fonction des membres du Directoire et Conseil de Surveillance

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Directoire de la Société est composé comme suit :

Nom	Mandat	Fonction opérationnelle	Date de nomination et fin de mandat
Sébastien PELTIER	Président	Président de la Société	Date de 1 ^{ère} nomination : le 07 mars 2017 Renouvelé par le Conseil de Surveillance du 29 mai 2020 pour une durée de 3 ans Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Jocelyn PINEAU	Membre du Directoire	Directeur Administratif et Financier	Date de 1 ^{ère} nomination : le 07 mars 2017 Renouvelé par le Conseil de Surveillance du 29 mai 2020 pour une durée de 3 ans Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Pascal SIRVENT	Membre du Directoire	Directeur Discovery, Recherche Préclinique et Translationnelle	Date de 1 ^{ère} nomination : le 01 septembre 2018 Renouvelé par le Conseil de Surveillance du 29 mai 2020 pour une durée de 3 ans Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Murielle CAZAUBIEL	Membre du Directoire	Directeur du Développement et des Affaires Médicales	Date de 1 ^{ère} nomination : le 31 janvier 2019 Renouvelé par le Conseil de Surveillance du 29 mai 2020 pour une durée de 3 ans Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Sébastien BESSY (1)	Membre du Directoire	Directeur des Opérations Marketing et Commerciales	Date de 1 ^{ère} nomination : le 17 juin 2021 pour la même durée que celle du mandat du Directoire Nommé par le Conseil de Surveillance du 17 juin 2021 pour une durée de 3 ans. Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022

(1) Monsieur Sébastien BESSY a présenté sa démission du Conseil de Surveillance qui l'a acceptée le 17 juin 2021 et l'a nommé Membre du Directoire le 17 juin 2021.

Les membres du Directoire ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.
Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Conseil de Surveillance de la Société est composé comme suit, étant précisé que suite à la démission de Monsieur BESSY (qui a rejoint le Directoire en juin 2021), la Société recherche actuellement un nouveau membre du Conseil de Surveillance pour lui succéder :

Nom	Mandat	Date de 1ère nomination et de fin de mandat
Laurent LEVY	Président du Conseil de Surveillance*	Première nomination : 7 mars 2017 Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Jean ZETLAOUI	Membre du Conseil de Surveillance*	Première nomination : 26 octobre 2017 Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022
Agnès TIXIER	Membre du Conseil de Surveillance*	Première nomination : 18 mars 2019 Échéance du mandat : assemblée devant statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024

(*) Membres indépendants selon les critères du code MiddleNext dans sa version révisée de 2016.

Les adresses professionnelles des membres du Conseil de Surveillance sont les suivantes :

- Laurent LEVY : NANOBIOITIX, 60 Rue de Wattignies, 75012 Paris ;
- Jean ZETLAOUI : Jean ZETLAOUI Consultant, 3 rue Georges Bernard Shaw, 75015 Paris ;
- Agnès TIXIER : Crédit Mutuel Equity SCR, 448 Avenue du Prado, 13008 Marseille.

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

Des collaborateurs et un Conseil de Surveillance hautement qualifiés

L'entreprise compte à ce jour plus de 41 personnes dont plus de 75% affectés aux travaux de Recherche et Développement.

La Société est une société à Directoire et Conseil de Surveillance.

Les membres du Directoire, particulièrement expérimentés en nutrition et en pharmaceutique ont collectivement une expertise couvrant la chaîne de valeur nécessaire au développement de produits de santé, à l'obtention d'allégations de santé propriétaires. Ils ont occupé des postes à forte responsabilité dans des laboratoires pharmaceutiques et/ou dans l'industrie agroalimentaire et disposent d'une compétence clé dans le processus d'obtention d'une allégation de santé en Europe.



Sébastien PELTIER

Président du Directoire – CEO – PhD, HDR

Après une thèse en nutrition dans le domaine cardio-métabolique, réalisée à l'Université Joseph Fourier au sein du Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (U1055 INSERM) sous la direction du Pr Xavier LEVERVE, Sébastien PELTIER a travaillé au sein d'une spin-off de l'Université Libre de Bruxelles en Belgique sur un candidat médicament dans le domaine de la nutrition entérale et parentérale. Puis, en 2007, il a rejoint le Laboratoire Lescuyer et prend rapidement la responsabilité du Département Recherche & Développement au sein duquel il a notamment participé à l'intégralité du dossier de demande d'une des seules allégations de santé ayant obtenu un avis favorable de l'EFSA pour la réduction d'un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires.

Sébastien a présidé le Biopôle Santé - Réseau Expert, Territoire d'Innovation, Service de valorisation en Santé de la région Poitou-Charentes puis de la Nouvelle-Aquitaine - pendant plus de 5 ans jusqu'en mars 2017. Sébastien a soutenu également l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) au sein de l'Université Blaise Pascal (devenue l'Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand) lui permettant d'encadrer officiellement des doctorants.

Il est membre actif de la Société Française de Nutrition, de la Société Française de Cardiologie, et de l'*American Diabetes Association*. Sébastien fait également partie du Comité Stratégique Technopolitain de la Communauté d'Agglomération de La Rochelle et Président de la Fondation La Rochelle Université.

Il est l'auteur de plus de 35 articles et communications scientifiques internationales et inventeur de 5 familles de brevets.



Jocelyn PINEAU

Membre du Directoire – Directeur Administratif et Financier - MBA

Titulaire d'un MBA de Panthéon Sorbonne, diplômé de l'IAE de Paris en Finance et titulaire d'un certificat en analyse financière d'HEC Paris, Jocelyn a occupé, pendant près de 20 ans, différents postes de conduite de projets au sein de directions générales de PME. Il a mené à bien des projets opérationnels structurants et transverses visant à accompagner la création, la restructuration et le développement d'entreprises, notamment du secteur agro-alimentaire. Pendant une dizaine d'années, il a occupé le poste de Responsable Administratif, Logistique et Services Généraux au sein du Laboratoire Lescuyer, participant au développement et à la structuration globale de l'entreprise. Il a ainsi managé des équipes pluridisciplinaires (administration des ventes, logistique, comptabilité, RH) d'une vingtaine de collaborateurs.

Il apporte à Valbiotis son expertise stratégique, financière et organisationnelle, ainsi que sa connaissance du marché de la santé et en particulier des produits de santé. Il dirige les services financiers, le contrôle de gestion, les ressources humaines et les services généraux.



Pascal SIRVENT

Membre du Directoire - Directeur Scientifique – PhD, HDR

Avec plus de 15 ans d'expérience dans la recherche, Pascal possède une expertise pointue dans le domaine des maladies métaboliques. Maître de Conférences au sein de l'Université Clermont Auvergne entre 2008 et 2018, Pascal a également dirigé le plateau technique d'évaluation fonctionnelle de l'établissement depuis 2010. Il a aussi initié plusieurs collaborations scientifiques internationales avec les Universités de Vanderbilt (Nashville, USA), l'Institut de recherche du Maine Medical Center (Portland, USA) et l'Université du Texas (Houston, USA), dans le cadre de projets de recherche sur la physiopathologie du diabète de type 2. Pascal a obtenu en 2005 un Doctorat en Sciences Biologiques et Biochimiques pour la Santé à l'Université de Montpellier et l'Habilitation à Diriger des Recherches en 2016.

Pascal est fortement impliqué dans Valbiotis depuis sa création en 2014. Au sein du Conseil Scientifique, il avait la responsabilité des projets collaboratifs entre l'Université de Clermont Auvergne et Valbiotis. En 2017, il a été nommé Chief Scientific Officer (CSO) de Valbiotis et a pris la direction du Département de la Discovery et de la Recherche Préclinique et Translationnelle. Il assume à ce titre la direction des deux centres de R&D, à La Rochelle et à Riom. Pascal est, par ailleurs, le co-inventeur de plusieurs technologies clés dans le développement de Valbiotis.



Murielle CAZAUBIEL

Membre du Directoire, Directrice Affaires Médicales, Règlementaires et Industrielles

Scientifique, entrepreneuse, présidente du Pôle de Compétitivité : une vision 360° des sciences de la vie.

Murielle apporte 25 ans d'expérience dans la nutrition et la santé. Avant de rejoindre Valbiotis, elle était depuis 2015 directrice générale de BIOFORTIS EUROPE, l'un des leaders de la recherche clinique sous contrat (CRO - Contract Research Organization), une société qu'elle a elle-même créée en 2002 et qui a rejoint le groupe MÉRIEUX en 2009. BIOFORTIS se démarque par la conception et la réalisation de projets de recherche expérimentaux, précliniques et cliniques, avec son laboratoire central spécialisé dans les biomarqueurs du métabolisme, sa plateforme métagénomique dédiée à l'analyse du microbiote et son propre centre de recherche clinique. Au cours de la décennie précédente, Murielle a dirigé une équipe chargée de créer et de développer la gestion des études cliniques au CHU de Nantes.

Elle a par ailleurs assumé de 2012 à 2018 la présidence du cluster français "Atlanpole Biotherapies", pour développer de nouvelles thérapies et accélérer le développement de la médecine personnalisée, en facilitant les programmes de recherche entre universitaires et industriels.



Sébastien BESSY

Membre du Directoire - Directeur des Opérations Marketing et Commerciales

Sébastien BESSY est un expert du secteur Consumer Healthcare, ayant occupé différents postes en marketing et innovation au sein de groupes pharmaceutiques majeurs ces 20 dernières années. Il possède une expérience internationale unique à la fois opérationnelle et stratégique, en marketing consommateur et innovation produit, notamment sur les zones Europe, Asie dont la Chine, Amérique du Nord et Amérique Latine.

Aux cours de ses 6 dernières années de carrière chez Ipsen, Sébastien BESSY a occupé les postes de Vice President Global Marketing & portfolio Strategy Consumer Healthcare puis de Vice President Global Strategic Operations Consumer Healthcare. Avant de rejoindre Ipsen, Sébastien BESSY a précédemment occupé les postes de Managing Director Europe chez Biofortis, une filiale de Mérieux Nutrisciences, Directeur Global de l'Innovation « Plateforme Probiotique » chez Merck Consumer Healthcare, Directeur Marketing Stratégique Global chez Merck Consumer Healthcare et Marketing Manager Global chez Reckitt Benckiser.

Sébastien BESSY est diplômé de l'ISC Paris et a débuté sa carrière au sein de Sanofi Aventis.

Le Directoire peut s'appuyer sur un Conseil de Surveillance de 3 membres, dont deux disposent de compétences scientifiques et de développement de société biopharmaceutique poussées :



Laurent LEVY – Président du Conseil de Surveillance

PhD, CEO et co-fondateur de Nanobiotix (NANO – cotée sur Euronext Paris)

Expert en Nanomédecine depuis plus de 20 ans, en 2003, Laurent LEVY a créé Nanobiotix, une société française pionnière en Nanomédecine développant de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement local du cancer. Avant de créer son entreprise, Laurent a travaillé comme consultant pour de grandes entreprises telles que Sanofi (Pharma), Guerbet (Imagerie médicale), Rhodia (Chimie), ainsi que pour des start-up de biotechnologie.

Auteur de plus de 35 publications et communications scientifiques internationales, il est à l'origine de nombreuses familles de brevets.

Très impliqué dans le soutien actif au développement des entreprises innovantes, Laurent est le Vice-Président de la Plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine.

Il est titulaire d'un doctorat en Physique-Chimie spécialisé dans les nanomatériaux (Université de Pierre et Marie Curie & CEA), d'un DEA en physique de la matière condensée de UPVI-ESPCI (Paris) il a effectué son post-doctorat à l'Institute for Lasers, Photonics and Biophotonics de SUNY (State University of New York), Buffalo, aux États-Unis.



Jean ZETLAOUI - Membre du Conseil de Surveillance

Consultant Affaires Médicales et Développement Clinique

Jean ZETLAOUI cumule plus de 30 ans d'expérience sur diverses fonctions de direction à l'international, et apporte une expertise pointue des secteurs pharmaceutique et de la nutrition, de leurs environnements et de leurs enjeux.

Conseiller scientifique spécial auprès du CEO de NOVARTIS Pharma SAS, auparavant Directeur Scientifique, il a également été Directeur Médical (*Chief Medical Officer*) et membre du Comité Exécutif de Nestlé Health Science à Vevey en Suisse pendant 2 années contribuant au développement des activités liées à la nutrition santé et à la médecine personnalisée. Durant près de 20 années, Jean ZETLAOUI a également occupé différentes positions au sein de la Direction et de la R&D du groupe SANOFI, notamment *Vice-President, Head of Market Access, Vice-President, Head of Global Regulatory Affairs* et *Vice-President, Deputy Head Global Medical Affairs*.

Jean ZETLAOUI est également Vice-Président de l'ARIIS, l'Alliance pour la Recherche et Innovation des Industries de Santé et Président du groupe de travail « Attractivité pour la Recherche Clinique » du Leem (Les entreprises du médicament).

Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, le Dr Jean ZETLAOUI exerçait comme Praticien Hospitalier au CHU de Bicêtre.

Jean ZETLAOUI détient un doctorat en médecine et une spécialité en anesthésie-réanimation, il est également diplômé d'un Executive MBA en finance et affaires internationales de l'ESSEC Business School (1991).



Agnès TIXIER - Membre du Conseil de Surveillance

Directeur Exécutif chez Crédit Mutuel Equity SCR

Agnès possède une expérience de 25 ans à la tête de directions financières de sociétés internationales et une expertise dans le pilotage stratégique et financier de sociétés cotées avec notamment la mise en place de financements publics européens liés à l'innovation.

Diplômée de l'ICN Business School de Nancy, titulaire du DECS (Diplôme d'Études Comptables Supérieures) et membre de la Société Française des Analystes Financiers (SFAF), Agnès débute sa carrière en 1986 à la Banque de Vizille, spécialisée dans les transactions mid-cap, qui fusionnera en 2011 avec les autres entités haut de bilan du Groupe Crédit Mutuel Alliance Fédérale pour devenir CM-CIC INVESTISSEMENT. De 1990 à 1997, elle exerce les fonctions de Directrice Financière et Administratrice du groupe hôtelier lyonnais SHB, qui fusionnera avec ACCOR. En 1997, elle rejoint AVENIR TELECOM, distributeur spécialisé en téléphonie mobile dont elle pilote l'introduction en Bourse sur Eurolist C en novembre 1998 ; pendant 17 ans, en tant que Directrice Administrative et Financière du groupe qui compte 1 800 personnes pour 290 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2015, elle réalisera plusieurs opérations de fusions-acquisitions et supervisera les relations investisseurs. En 2015, elle devient Directrice financière du groupe de transport et logistique TRANSALLIANCE (3 000 personnes, 600 millions d'euros de chiffre d'affaires) présent dans 7 pays européens. Entre juin 2016 et février 2018, elle exerce les responsabilités de Directrice Administrative et Financière chez IDEOL, société innovante créée en 2010 à La Ciotat (46 personnes, 4 millions d'euros de chiffre d'affaires), qui se positionne comme un leader de l'éolien en mer flottant.

Autres mandats exercés ou ayant été exercés des membres des organes d'administration et de la direction générale en dehors du Groupe

AU 31 mars 2021, les autres mandats en cours de chacun des membres du Directoire concernent des sociétés qui sont des holdings patrimoniales dont le seul objet est de détenir des titres de la Société :

Nom du membre du Directoire	Société	Nature du mandat
Mandats exercés en dehors de la Société		
Sébastien PELTIER	Djanka Investissement (1)	Gérant
	Président de la Fondation de l'Université de La Rochelle	Président
Jocelyn PINEAU	Financière Eloujon (2)	Gérant
Pascal SIRVENT	-	-
Murielle CAZAUBIEL	-	-
Sébastien BESSY	-	-
Mandats exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais ayant cessé à ce jour		
Sébastien PELTIER	Néant	Néant
Jocelyn PINEAU	Néant	Néant
Pascal SIRVENT	Néant	Néant
Murielle CAZAUBIEL	Néant	Néant
Sébastien BESSY	Néant	Néant

(1) Société civile détenue à 99,99% par Sébastien PELTIER

(2) Société civile détenue à 99,99% par Jocelyn PINEAU

Les autres mandats en cours de chacun des membres du Conseil de Surveillance sont exercés dans des entités sans lien avec la Société.

Nom du membre du conseil de surveillance	Société	Nature du mandat
Laurent LEVY	NANOBIOTIX	Président du Directoire
	CURADIGM	Représentant de la société NANOBIOTIX
Jean ZETLAOUI	Néant	Néant
Agnès TIXIER (*)	ABEO (**)	Représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR
	CAPELLE INVESTISSEMENTS	Représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR
	FONDATION EMERGENCES	Représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR
	LYON PLACE FINANCIERE ET TERTIAIRE	Représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR
Mandats exercés en dehors de la Société au cours des cinq derniers exercices mais ayant cessé ce jour		
Laurent LEVY	Néant	Néant
Jean ZETLAOUI	Néant	Néant
Agnès TIXIER (*)	ARMAFINA (**)	Représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR

(*) Madame Agnès TIXIER est membre du Conseil de Surveillance de Valbiotix à titre personnel.

(**) Madame Agnès TIXIER est représentant permanent de Crédit Mutuel Equity SCR.

Aucun des membres du Directoire ou du Conseil de Surveillance, au cours des 5 dernières années :

- N'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- N'a été associé en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire ;
- N'a pas été déchu par un tribunal du droit d'exercer la fonction 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 ;
- N'a fait l'objet de mises en cause ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels).

12.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes de direction et du Conseil de Surveillance, telles que visées au paragraphe 12.1 ci-dessus. Par ailleurs, il n'existe aucune convention entre apparentés.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou avec des clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 12.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale

13. RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

L'information en matière de rémunération des mandataires sociaux est établie en se référant au « Guide d'élaboration des documents d'enregistrement universel » de l'AMF, créé le 8 janvier 2021 et mis à jour le 29 avril 2021.

Il est précisé que, par rapport aux informations figurant dans le rapport de gestion du Directoire à l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire en date du 5 mai 2022, ont été ajoutées des informations relatives aux attributions, en 2022, de BSPCE aux membres du Directoire et du Conseil de Surveillance.

13.1 MONTANTS DES RÉMUNÉRATIONS VERSÉES ET AVANTAGES EN NATURE OCTROYÉS PAR L'ÉMETTEUR AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les rémunérations sont présentées pour les exercices 2021 et 2020 .

TABLEAU N°1

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE, BSA/options attribués à chaque dirigeant mandataire social (en milliers d'euros)		
Noms	Exercice 2021	Exercice 2020
Laurent LEVY - Président du Conseil de Surveillance		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	-	-
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	199,7	80,5
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	199,7	80,5
Sébastien PELTIER - Président du Directoire		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	259,5	258,0
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	326,2	143,9
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	585,7	401,9
Jocelyn PINEAU - Membre du Directoire		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	216,4	209,0
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	163,1	78,1
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	379,5	287,1
Pascal SIRVENT - Membre du Directoire		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	196,8	175,0
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	163,1	78,1
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	359,9	253,0
Murielle CAZAUBIEL - Membre du Directoire		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	204,5	208,6
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	163,1	78,1
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	367,6	286,7
Sébastien BESSY (*) - Membre du Directoire		
Rémunération attribuée au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	132,7	-
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	99,9	40,3
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	232,6	40,3

* Monsieur BESSY Sébastien a été embauché le 08 juin 2021 et est membre du Directoire depuis le 17 juin 2021

Les montants correspondent à la juste valeur des instruments financiers lors de leur attribution telle que retenue dans le cadre de l'application d'IFRS 2, après prise en compte notamment des conditions liées aux critères de performance et à la probabilité de présence dans la Société à l'issue de la période d'acquisition, mais avant effet de l'étalement au titre d'IFRS 2 de la charge sur la période d'acquisition.

TABLEAU N°2

Récapitulatif des rémunérations attribuées à chaque mandataire social dirigeant (en milliers d'euros)				
Noms	Exercice 2021		Exercice 2020	
	Montants attribués au titre de 2021	Montants versés en 2021	Montants attribués au titre de 2020	Montants versés en 2020
Laurent LEVY - Président et membre du Conseil de Surveillance				
Rémunération fixe annuelle	-	-	-	-
Rémunération variable annuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	-	-	-	-
Avantages en nature	-	-	-	-
TOTAL	-	-	-	-
Sébastien PELTIER - Président du Directoire				
Rémunération fixe annuelle	180,0	180,0	180,0	180,0
Rémunération variable annuelle	51,3	51,3	54,0	54,0
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	-	-	-	-
Avantages en nature	28,2	28,2	24,0	24,0
TOTAL	259,5	259,5	258,0	258,0
Jocelyn PINEAU - Membre du Directoire				
Rémunération fixe annuelle	150,0	150,0	144,0	144,0
Rémunération variable annuelle	42,8	42,8	43,0	43,0
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	-	-	-	-
Avantages en nature	23,6	23,6	22,0	22,0
TOTAL	216,4	216,4	209,0	209,0
Pascal SIRVENT - Membre du Directoire				
Rémunération fixe annuelle	145,0	145,0	126,0	126,0
Rémunération variable annuelle	41,2	38,0	38,0	33,0
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	5,0	5,0	5,0	5,0
Avantages en nature	5,6	5,6	6,0	6,0
TOTAL	196,8	193,6	175,0	170,0
Murielle CAZAUBIEL - Membre du Directoire				
Rémunération fixe annuelle	153,0	153,0	153,0	153,0
Rémunération variable annuelle	43,4	45,6	45,6	43,5
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	5,0	5,0	5,0	5,0
Avantages en nature	3,1	3,1	5,0	5,0
TOTAL	204,5	206,7	208,6	206,5
Sébastien BESSY (*) - Membre du Directoire				
Rémunération fixe annuelle	98,0	98,0	-	-
Rémunération variable annuelle	28,7	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	3,4	3,4	-	-
Avantages en nature	2,6	2,6	-	-
TOTAL	132,7	104,0	-	-

La rémunération variable des membres du Directoire est fixée en fonction d'objectifs corporate et individuels qui sont proposés par le Comité de Rémunération en début d'exercice et votés par le Conseil de Surveillance. L'atteinte de ces objectifs est ensuite évaluée à la fin de l'exercice par le Comité de Rémunération qui soumet sa recommandation au Conseil de Surveillance qui approuve ou non l'atteinte totale ou partielle des objectifs et le versement de la rémunération variable en totalité ou partiellement.

(*) Monsieur Sébastien BESSY a été nommé membre du Directoire à compter du 17 juin 2021. Il a été embauché au sein de la Société à compter du 8 juin 2021. Les montants concernent néanmoins l'ensemble des revenus perçus au titre des années écoulées sans prorata.

A - Justifications des rémunérations au titre de l'exercice 2020

Concernant l'exercice 2020, il est précisé :

Par décision du Conseil de Surveillance du 7 novembre 2019, les montants et modalités des rémunérations des membres du Directoire pour l'exercice 2020 sont les suivantes :

Pour Monsieur Sébastien PELTIER, au titre de son mandat de Président du Directoire :

- Une rémunération fixe de 15.000 euros mensuels bruts, soit 180.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 54.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 9.000 euros ;
- La prise en charge d'une assurance perte d'emploi GSC dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 21.000 euros.

Pour Monsieur Jocelyn PINEAU, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une rémunération fixe de 11.979,16 euros mensuels bruts, soit 143.750 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 43.125 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 9.000 euros ;
- La prise en charge d'une assurance perte d'emploi GSC dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 17.000 euros.
- La prise en charge d'une assurance contrat prévoyance dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 2 800 euros.

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 10.541,66 euros mensuels bruts, soit 126.500 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 37.950 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 9.000 euros ;

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 12.687,50 euros mensuels bruts, soit 152.250 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 45.675 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 9.000 euros ;

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Par ailleurs, pour Monsieur Laurent LEVY, au titre de son mandat de Président du conseil de surveillance :

- Absence de rémunération au titre de son mandat ;
- 80,5 K€ en 2020 correspondant à la valorisation des options attribuées au cours de l'exercice.

B - Justifications des rémunérations au titre de l'exercice 2021

Par décision du Conseil de Surveillance du 25 novembre 2020, les montants et modalités des rémunérations des membres du Directoire pour l'exercice 2021 sont les suivantes :

Pour Monsieur Sébastien PELTIER, au titre de son mandat de Président du Directoire :

- Une rémunération fixe de 15.000 euros mensuels bruts, soit 180.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 54.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;
- La prise en charge d'une assurance perte d'emploi GSC dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 21.000 euros.

Pour Monsieur Jocelyn PINEAU, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une rémunération fixe de 12.500 euros mensuels bruts, soit 150.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 45.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;
- La prise en charge d'une assurance perte d'emploi GSC dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 17.000 euros.

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 12.083,33 euros mensuels bruts, soit 145.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 43.500 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 12.687,50 euros mensuels bruts, soit 152.250 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 45.675 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Par ailleurs, concernant Monsieur Sébastien BESSY, nommé membre du directoire par le Conseil de surveillance réuni le 17 juin 2021, sa rémunération comprendra :

- au titre de son contrat de travail :
 - Une rémunération fixe de 14.586,33 euros mensuels bruts, soit 175.000 euros annuels bruts ;
 - Une rémunération variable, d'un montant maximal de 30% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 52.500 euros annuels bruts, en fonction des objectifs atteints proposés ultérieurement par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
 - Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
 - Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;
- au titre de son mandat de membre du Directoire :
 - Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Concernant l'exercice en cours ouvert depuis le 1^{er} janvier 2022, il est précisé⁷⁴ :

Par décision du Conseil de Surveillance du 12 avril 2022, les montants et modalités des rémunérations des membres du Directoire pour l'exercice 2022 sont les suivantes :

Pour Monsieur Sébastien PELTIER, au titre de son mandat de Président du Directoire :

- Une rémunération fixe de 15.000 euros mensuels bruts, soit 180.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, de 0% à 60% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 108.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs de moyens et de résultats atteints⁷⁵ proposés par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;
- La prise en charge d'une assurance perte d'emploi GSC dont le coût annuel sera pris en charge à hauteur de 21.000 euros.

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 12.083,33 euros mensuels bruts, soit 145.000 euros annuels bruts ;

⁷⁴ Concernant Monsieur Jocelyn PINEAU, se référer au communiqué de presse du 3 mars 2022.

⁷⁵ Exemples d'objectifs : partenariats stratégiques signés, résultats cliniques positifs.

- Une rémunération variable, de 0% à 60% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 87.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs de moyens et de résultats atteints⁷⁶ proposés par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;

Pour Monsieur Pascal SIRVENT, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 12.687,50 euros mensuels bruts, soit 152.250 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, de 0% à 60% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 91.350 euros annuels bruts, en fonction des objectifs de moyens et de résultats atteints⁷⁷ proposés par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;

Pour Madame Murielle CAZAUBIEL, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

Pour Monsieur Sébastien BESSY, au titre de son contrat de travail :

- Une rémunération fixe de 14.586,33 euros mensuels bruts, soit 175.000 euros annuels bruts ;
- Une rémunération variable, de 0% à 60% de la rémunération annuelle brute, soit un maximum de 105.000 euros annuels bruts, en fonction des objectifs de moyens et de résultats atteints⁷⁸ proposés par le Comité de rémunération et validés par le Conseil de Surveillance ;
- Un extra-bonus attribué sur proposition du Comité de Rémunération et validés par le Conseil de Surveillance dont la définition et les modalités seront définies ultérieurement ;
- Un véhicule de fonction dont le loyer financier annuel sera pris en charge à hauteur maximum de 15.000 euros ;

Pour Monsieur Sébastien BESSY, au titre de son mandat de membre du Directoire :

- Une indemnité annuelle brute fixe de 5.000 euros.

⁷⁶ Exemples d'objectifs : partenariats stratégiques signés, résultats cliniques positifs.

⁷⁷ Exemples d'objectifs : partenariats stratégiques signés, résultats cliniques positifs.

⁷⁸ Exemples d'objectifs : partenariats stratégiques signés, résultats cliniques positifs.

TABEAU N°3 : Tableau sur les rémunérations allouées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Tableau sur les rémunérations allouées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants (en milliers d'euros)				
Mandataires sociaux non dirigeants	Exercice 2021		Exercice 2020	
	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Jean ZETLAOUI - Membre du Conseil de Surveillance				
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-
Autres rémunérations (1)	99,9	-	40,3	-
BSA	-	-	-	-
BSPCE	99,9	-	40,3	-
Agnès TIXIER - Membre du Conseil de Surveillance				
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-
Autres rémunérations (1)	99,9	-	40,3	-
BSA	-	-	-	-
BSPCE	99,9	-	40,3	-

(1) Il ne s'agit pas de montant perçu mais de la valorisation des BSA et BSPCE attribués pendant la période considérée.

TABEAU N°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur

Les tableaux ci-dessous présentent les attributions effectuées au profit des membres du Directoire d'une part et du Conseil de Surveillance d'autre part, au cours :

- De l'exercice 2021,
- Des exercices précédents ;
- Depuis la clôture au 31 décembre 2021.

Attributions aux membres du Directoire

En vertu de l'article 163 bis G du Code Général des Impôts, la Société a dorénavant la possibilité d'attribuer des BSPCE à la fois aux membres du Directoire et également aux membres du Conseil de Surveillance. Le tableau ci-dessous présente les attributions effectuées aux membres du Directoire. Il est précisé que les BSPCE sont attribués gratuitement et que le prix d'exercice est fixé sans décote par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action précédent les dates d'attribution. Le détail des termes et conditions des différents plans de BSPCE sont décrits au paragraphe 15.2 du présent document.

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées depuis le 31 décembre 2017 aux membres du directoire										
Nom des membres du directoire	N° et date du plan	Nature des options	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes	Juste valeur du bon	Prix de souscription du bon	Nombre d'options attribuées	Nombre de BSPCE ou BSA exercés	Nombre d'actions susceptibles d'être créées par exercice des BSPCE ou BSA	Prix d'exercice	Période d'exercice (2)
Sébastien PELTIER	BSPCE 2017 Ordinaires 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	55 143 €	3,78 €		14 588		14 588	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Performance 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	55 143 €	3,78 €		14 588		14 588	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Ordinaires 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 469 €	1,56 €		2 865		2 865	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2017 Performance 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 469 €	1,56 €		2 865		2 865	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	47 842 €	1,60 €		29 901		29 901	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	12 324 €	1,96 €		6 288		6 288	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	131 547 €	1,86 €		70 724	20 000	50 724	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	326 204 €	4,28 €		76 216		76 216	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur	(1)	(1)		90 847		90 847	6,42 €	Jusqu'au 1er février 2032

CHAPITRE 13 : RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées depuis le 31 décembre 2017 aux membres du directoire										
Nom des membres du directoire	N° et date du plan	Nature des options	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes	Juste valeur du bon	Prix de souscription du bon	Nombre d'options attribuées	Nombre de BSPCE ou BSA exercés	Nombre d'actions susceptibles d'être créées par exercice des BSPCE ou BSA	Prix d'exercice	Période d'exercice (2)
Jocelyn PINEAU	BSPCE 2017 Ordinaires 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	27 571 €	3,78 €		7 294		7 294	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Performance 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	27 571 €	3,78 €		7 294		7 294	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Ordinaires 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 468 €	1,56 €		2 864		2 864	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2017 Performance 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 468 €	1,56 €		2 864		2 864	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	23 918 €	1,60 €		14 949	10 000	4 949	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	12 321 €	1,96 €		6 286	6 286	0	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	65 771 €	1,86 €		35 361	28 289	7 072	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	163 107 €	4,28 €		38 109		38 109	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
Pascal SIRVENT (3)	BSA Partenaires 19 novembre 2014 (4)	Bons de souscription d'actions	4 523 €	62,81 €		72	72	0	1,45 €	Jusqu'au 18 novembre 2021
	BSPCE 2017 Ordinaires 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	11 824 €	3,78 €		3 128		3 128	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Performance 31 mai 2018	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	11 824 €	3,78 €		3 128		3 128	7,93 €	Jusqu'au 30 mai 2028
	BSPCE 2017 Ordinaires 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 468 €	1,56 €		2 864		2 864	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2017 Performance 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 468 €	1,56 €		2 864		2 864	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	23 918 €	1,60 €		14 949		14 949	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	12 321 €	1,96 €		6 286		6 286	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	65 771 €	1,86 €		35 361	12 000	23 361	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	163 107 €	4,28 €		38 109		38 109	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(1)	(1)		45 424		45 424	6,42 €	Jusqu'au 1er février 2032
Murielle CAZAUBIEL	BSPCE 2017 Ordinaires 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 877 €	1,56 €		3 126		3 126	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2017 Performance 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	4 877 €	1,56 €		3 126		3 126	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 avril 2019	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	23 918 €	1,60 €		14 949		14 949	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2029
	BSPCE 2018 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	12 321 €	1,96 €		6 286		6 286	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	65 771 €	1,86 €		35 361		35 361	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	163 107 €	4,28 €		38 109		38 109	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(1)	(1)		45 424		45 424	6,42 €	Jusqu'au 1er février 2032

CHAPITRE 13 : RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées depuis le 31 décembre 2017 aux membres du directoire										
Nom des membres du directoire	N° et date du plan	Nature des options	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes	Juste valeur du bon	Prix de souscription du bon	Nombre d'options attribuées	Nombre de BSPCE ou BSA exercés	Nombre d'actions susceptibles d'être créées par exercice des BSPCE ou BSA	Prix d'exercice	Période d'exercice (2)
Sébastien BESSY (5)	BSA COS 2016-1 (6) 10 mars 2016	Bons de souscription d'actions	1 694 €	56,47 €	1,00 €	30	30	0	144,61 € (2)	Jusqu'au 10 mars 2021
	BSA 2017-1 (7) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	38 295 €	3,15 €	0,50 €	12 157		12 157	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2017-2 (7) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	26 155 €	3,15 €	0,50 €	8 303		8 303	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2017-3 (7) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	3 827 €	3,15 €	0,50 €	1 215		1 215	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2018-1 (8) 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	8 285 €	1,26 €	0,50 €	6 575		6 575	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-2 (8) 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-3 (8) 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSPCE 2019 (8) 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	40 269 €	1,86 €	- €	21 650		21 650	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 (8) 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	99 861 €	4,28 €	- €	23 332		23 332	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(1)	(1)		45 424		45 424	6,42 €	Jusqu'au 1er février 2032
Philippe CHARIER	Néant									

(1) Les BSPCE ayant été attribués postérieurement à la clôture des comptes 2021, ils n'ont pas fait l'objet d'une valorisation.

(2) Les conditions d'exercice de chaque plan sont détaillées en section 15.2 (BSA et BSPCE)

(3) Les BSPCE 2017 (3 128 BSPCE Ordinaires et 3 128 BSPCE 2017 Performance) ont été attribués le 31 mai 2018, soit préalablement à la nomination de Pascal SIRVENT en qualité de membre du Directoire.

(4) BSA Partenaires attribués à Monsieur Pascal SIRVENT en 2014 en tant que partenaire scientifique de la Société travaillant au sein de l'Université Blaise Pascal. Pour information ces BSA ont été exercés par Monsieur Pascal SIRVENT en avril 2020.

(5) Monsieur Sébastien BESSY a démissionné du Conseil de surveillance le 17 juin 2021 et a été nommé membre du Directoire ce même jour

(6) Les BSA COS 2016-1 ont été attribués à l'origine à MM. LEVY et BESSY alors qu'ils étaient membres du Comité d'Orientations Stratégique. Valorisation retenue au titre des comptes 2016 établis selon le référentiel IFRS

(7) Valorisation retenue au titre des comptes 2017 et 2018 établis selon le référentiel IFRS

(8) Les BSA 2018, BSPCE 2019 et BSPCE 2020 ont été attribués à l'origine à M. BESSY alors qu'il était membre du Conseil de surveillance.

Attribution aux membres du Conseil de Surveillance

Il est précisé en tant que besoin qu'il n'y a eu, conformément à la loi (article L225-44 du code du commerce), aucune attribution gratuite ou à une valeur décotée de BSA au profit des membres du Conseil de Surveillance. Il est rappelé que les BSA sont souscrits par les membres du Conseil de Surveillance à un prix de souscription déterminé. Le tableau ci-dessous mentionne le prix de souscription de chaque plan de BSA.

En vertu de l'article 163 bis G du Code Général des Impôts, la Société a dorénavant la possibilité d'attribuer des BSPCE à la fois aux membres du Directoire et également aux membres du Conseil de Surveillance. Il est précisé que les BSPCE sont attribués gratuitement et que le prix d'exercice est fixé sans décote par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action précédant les dates d'attribution. Il est précisé que dans le tableau ci-dessous figure Monsieur Sébastien BESSY qui a démissionné du Conseil de Surveillance le 17 juin 2021 et a été nommé ce même jour membre du Directoire.

CHAPITRE 13 : RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées à chaque membre du conseil de surveillance										
Nom du membre du conseil de surveillance	N° et date du plan	Nature des options	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes	Juste valeur du bon	Prix de souscription du bon	Nombre d'options attribuées	Nombre de BSPCE ou BSA exercés	Nombre d'actions susceptibles d'être créées par exercice des BSA ou BSPCE	Prix d'exercice	Période d'exercice (3)
Laurent LEVY	BSA COS 2016-1 (1) 10 mars 2016	Bons de souscription d'actions	5 873 €	56,47 €	1,00 €	104	104	0	144,61 € (2)	Jusqu'au 10 mars 2021
	BSA 2017-1 (4) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	76 589 €	3,15 €	0,50 €	24 314		24 314	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2017-2 (4) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	52 357 €	3,15 €	0,50 €	16 621		16 621	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2017-3 (4) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	7 663 €	3,15 €	0,50 €	2 433		2 433	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2018-1 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	16 569 €	1,26 €	0,50 €	13 150		13 150	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-2 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	13 953 €	1,26 €	0,50 €	11 074		11 074	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-3 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	13 953 €	1,26 €	0,50 €	11 074		11 074	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	80 534 €	1,86 €	- €	43 298		43 298	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	199 718 €	4,28 €	- €	46 663		46 663	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(5)	(5)	- €	48 667		48 667	6,42 €	Jusqu'au 18 mars 2030
Jean ZETLAOU	BSA 2017-2 (4) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	21 052 €	3,15 €	0,50 €	6 683		6 683	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2017-3 (4) 26 octobre 2017	Bons de souscription d'actions	3 827 €	3,15 €	0,50 €	1 215		1 215	5,99 €	Jusqu'au 26 octobre 2024
	BSA 2018-1 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	8 285 €	1,26 €	0,50 €	6 575		6 575	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-2 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-3 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	40 269 €	1,86 €	- €	21 650		21 650	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	99 861 €	4,28 €	- €	23 332		23 332	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(5)	(5)	- €	24 334		24 334	6,42 €	Jusqu'au 18 mars 2030
Agnès TIXIER	BSA 2018-1 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	1 744 €	1,26 €	0,50 €	1 384		1 384	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-2 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSA 2018-3 19 avril 2019	Bons de souscription d'actions	6 977 €	1,26 €	0,50 €	5 537		5 537	4,04 €	Jusqu'au 18 avril 2026
	BSPCE 2019 19 mars 2020	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	40 269 €	1,86 €	- €	21 650		21 650	2,58 €	Jusqu'au 18 mars 2030
	BSPCE 2020 26 janvier 2021	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	99 861 €	4,28 €	- €	23 332		23 332	6,53 €	Jusqu'au 25 janvier 2031
	BSPCE 2021 1er février 2022	Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	(5)	(5)	- €	24 334		24 334	6,42 €	Jusqu'au 18 mars 2030

(1) Les BSA COS 2016-1 ont été attribués à l'origine à MM. LEVY et BESSY alors qu'ils étaient membres du Comité d'Orientation Stratégique. Valorisation retenue au titre des comptes 2016 établis selon le référentiel IFRS

(2) Données ajustées suite à la division par 100 du nominal des actions décidée par l'assemblée générale du 7 mars 2017. Chaque BSA permet de souscrire 100 actions pour un montant total de 144,61 €.

(3) Les conditions d'exercice de chaque plan sont détaillées au paragraphe 21.1.4.1 du présent Document de référence

(4) Valorisation retenue au titre des comptes 2017 et 2018 établis selon le référentiel IFRS

(5) Les BSPCE ayant été attribués postérieurement à la clôture des comptes 2021, ils n'ont pas fait l'objet d'une valorisation. Il est précisé que les BSPCE sont attribués gratuitement et que le prix d'exercice est fixé sans décote par rapport à la

Au jour de l'enregistrement du présent Document, les participations au capital ainsi que les différentes natures de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société détenues par les membres du Directoire et du Conseil de Surveillance se présentent comme suit (il est précisé que dans le tableau ci-dessous figure Monsieur Sébastien BESSY qui a démissionné du Conseil de Surveillance le 17 juin 2021 et a été nommé ce même jour membre du Directoire) :

CHAPITRE 13 : RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

Nombre d'actions	Valeurs mobilières donnant accès au capital			% de capital	
	Nombre et type de valeurs mobilières attribuées	Nombre d'actions susceptibles de résulter de leur exercice	Nombre total d'actions susceptibles de résulter de leur exercice	Total détenu à ce jour (4)	Total dilué (5)
Membres du directoire					
Sébastien PELTIER					
Participation indirecte (1)	635 000	17 453 BSPCE 2017 Ordinaires	17 453	6,65%	8,35%
Participation directe	12 100	17 453 BSPCE 2017 Performance	17 453		
		36 189 BSPCE 2018	36 189		
		70 724 BSPCE 2019	50 724		
		76 216 BSPCE 2020	76 216		
		90 847 BSPCE 2021	90 847		
Jocelyn PINEAU		10 158 BSPCE 2017 Ordinaires	10 158	3,72%	3,86%
Participation indirecte (2)	317 271	10 158 BSPCE 2017 Performance	10 158		
Participation directe	44 575	21 235 BSPCE 2018	4 949		
		35 361 BSPCE 2019	7 072		
		38 109 BSPCE 2020	38 109		
Pascal SIRVENT	19 200	5 992 BSPCE 2017 Ordinaires	5 992	0,20%	1,42%
		5 992 BSPCE 2017 Performance	5 992		
		21 235 BSPCE 2018	21 235		
		35 361 BSPCE 2019	23 361		
		38 109 BSPCE 2020	38 109		
		45 424 BSPCE 2021	45 424		
Murielle CAZAUBIEL	-	3 126 BSPCE 2017 Ordinaires	3 126	0,00%	1,31%
		3 126 BSPCE 2017 Performance	3 126		
		21 235 BSPCE 2018	21 235		
		35 361 BSPCE 2019	35 361		
		38 109 BSPCE 2020	38 109		
		45 424 BSPCE 2021	45 424		
Sébastien BESSY (6)	3 000	12 157 BSA 2017-1	12 157	0,03%	1,18%
		8 303 BSA 2017-2	8 303		
		1 215 BSA 2017-3	1 215		
		6 575 BSA 2018-1	6 575		
		5 537 BSA 2018-2	5 537		
		5 537 BSA 2018-3	5 537		
		21 650 BSPCE 2019	21 650		
		23 332 BSPCE 2020	23 332		
		45 424 BSPCE 2021	45 424		
Membres du conseil de surveillance					
Laurent LEVY	10 400	24 314 BSA 2017-1	24 314	0,11%	2,03%
		16 621 BSA 2017-2	16 621		
		2 433 BSA 2017-3	2 433		
		13 150 BSA 2018-1	13 150		
		11 074 BSA 2018-2	11 074		
		11 074 BSA 2018-3	11 074		
		43 298 BSPCE 2019	43 298		
		46 663 BSPCE 2020	46 663		
		48 667 BSPCE 2021	48 667		
Jean ZETLAOUI	-	6 683 BSA 2017-2	6 683	0,00%	0,85%
		1 215 BSA 2017-3	1 215		
		6 575 BSA 2018-1	6 575		
		5 537 BSA 2018-2	5 537		
		5 537 BSA 2018-3	5 537		
		21 650 BSPCE 2019	21 650		
		23 332 BSPCE 2020	23 332		
		24 334 BSPCE 2021	24 334		
Agnès TIXIER	-	1 384 BSA 2018-1	1 384	0,00%	0,73%
		5 537 BSA 2018-2	5 537		
		5 537 BSA 2018-3	5 537		
		21 650 BSPCE 2019	21 650		
		23 332 BSPCE 2020	23 332		
		24 334 BSPCE 2021	24 334		

- (1) Détention via Djanka Investissement, société détenue par Sébastien PELTIER à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote.
- (2) Détention via Financière Eloujon, société détenue par Jocelyn PINEAU à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote.
- (3) Suite à la division du nominal par 100 décidée par l'assemblée du 7 mars 2017, chaque BSA donne le droit de souscrire à 100 actions nouvelles.
- (4) Détention directe et/ou indirecte.
- (5) Sur la base d'une dilution maximale tenant compte de tous les instruments dilutifs en vie à ce jour qu'ils soient déjà exerçables ou non.
- (6) Monsieur BESSY Sébastien a été embauché le 08 juin 2021 et est membre du Directoire depuis le 17 juin 2021

TABLEAU N°5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Les seules options de souscriptions levées par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2021 sont les suivantes :

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque mandataire social					
Nom du dirigeant mandataire social	Nom et date du plan	Date exercice	Nombre d'options levées	Nombre d'actions issues de la levée de l'option	Prix d'exercice
Pascal SIRVENT	BSPCE 2019 du 19 mars 2020	janv-21	2 000	2 000	2,58 €
Pascal SIRVENT	BSPCE 2019 du 19 mars 2020	juil-21	10 000	10 000	2,58 €
Jocelyn PINEAU	BSPCE 2018 du 19 mars 2020	janv-21	4 191	4 191	2,58 €
Jocelyn PINEAU	BSPCE 2019 du 19 mars 2020	janv-21	28 289	28 289	2,58 €
Jocelyn PINEAU	BSPCE 2018 du 19 avril 2019	juil-21	10 000	10 000	4,04 €
Laurent LEVY	BSA COS 2016 du 10 mars 2016	janv-21	104	10 400	1,45 €

TABLEAU N°6 : Actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux

Néant.

TABLEAU N°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

TABLEAU N°8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions

Le tableau de synthèse figure à la section 15.2 du présent document.

TABEAU 9 : Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Les options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires au cours des exercices 2021 et 2020 ainsi que depuis le 1^{er} janvier 2022 et levées par ces derniers sont les suivantes :

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Depuis le 1er janvier 2018						Actions gratuites	Options de souscription
	BSPCE 2021	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSPCE 2017 Ordinaires (1)	BSPCE 2017 Performance (1)		
Date d'assemblée	27-mai-21	28-mai-20	18-mars-19	15-mai-18	7-mars-17	7-mars-17		
Date du directoire	1-févr.-22	26-janv.-21	19-mars-20	19-avr.-19	31-mai-18	31-mai-18		
Nombre de droits consentis aux dix premiers salariés de la Société, non mandataires sociaux, dont le nombre de droits ainsi consentis est le plus élevé (nombre global)	40 880	31 358	29 770	18 066	13 293	11 742		
Nombre de droits exercés/acquis/levés par les dix premiers salariés du Groupe, non mandataires sociaux, dont le nombre de droits est le plus élevé (nombre global)	-	-	11 945	-	-	-		
Prix moyen	6,42 €	6,53 €	2,58 €	4,04 €	7,93 €	7,93 €		

(1) Ces totaux incluent les BSPCE 2017 attribués à Pascal SIRVENT qui au moment de leur attribution, n'avait pas encore été nommé membre du directoire

TABEAU N°10 : Historique des actions attribuées gratuitement

Néant.

TABEAU N° 11

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dus ou susceptible d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
Sébastien PELTIER - Président du directoire								
Président du Directoire		X		X	X ⁽²⁾		X ⁽³⁾	
Date de début de mandat	Première nomination: 7 mars 2017 ⁽¹⁾				Dernier renouvellement: 29 mai 2020			
Date de fin de mandat	Date de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022							
Jocelyn PINEAU - Membre du directoire								
Membre du Directoire		X		X	X ⁽²⁾		X ⁽³⁾	
Date de début de mandat	Première nomination: 7 mars 2017				Dernier renouvellement: 29 mai 2020			
Date de fin de mandat	Date de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022							
Pascal SIRVENT - Membre du directoire								
Membre du Directoire	X			X		X	X ⁽⁴⁾	
Date de début de mandat	Première nomination: 1er septembre 2018				Dernier renouvellement: 29 mai 2020			
Date de fin de mandat	Date de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022							
Murielle CAZAUBIEL - Membre du directoire								
Membre du Directoire	X			X		X	X ⁽⁴⁾	
Date de début de mandat	Première nomination: 31 janvier 2019				Dernier renouvellement: 29 mai 2020			
Date de fin de mandat	Date de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022							
Sébastien BESSY - Membre du directoire								
Membre du Directoire	X			X		X		X
Date de début de mandat	Première nomination: 17 juin 2021							
Date de fin de mandat	Date de l'assemblée générale devant approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022							

CHAPITRE 13 : RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

(1) Monsieur Sébastien PELTIER était par ailleurs Président de la SAS depuis le 14 novembre 2014 avant la transformation de la Société en Société Anonyme.

(2) En cas de départ forcé de la Société, il est prévu que Messieurs Sébastien PELTIER, Jocelyn PINEAU auront droit individuellement à une indemnité de rupture équivalente à 6 mois de leur rémunération brute moyenne mensuelle précédant la cessation de leur mandat social au sein de la Société.

(3) Selon les termes de cette clause, il est prévu que Messieurs Sébastien PELTIER, Jocelyn PINEAU percevront individuellement pendant une durée de 6 mois à compter de la date de fin de leur mandat au sein du Directoire, une indemnité mensuelle égale à 50% de leur rémunération brute moyenne mensuelle précédant la date la date de cessation de leur mandat social.

(4) Selon les termes de cette clause attachée à son contrat de travail, il est prévu que Monsieur SIRVENT et Madame Murielle CAZAUBIEL perçoivent pendant une durée de 24 mois à compter de la date de fin de son contrat de travail, une indemnité mensuelle égale à au moins 2/3 de sa dernière rémunération brute moyenne mensuelle. La Société a la faculté de lever l'application de cette clause. Dans ce cas, cette indemnité ne sera versée que pendant 3 mois suivant l'expiration de la période de préavis.

Il est enfin précisé que les membres du Conseil de Surveillance ne perçoivent aucune rémunération de la part de la Société. L'Assemblée du 5 mai 2022 a cependant approuvé un montant global de jetons de présence de 25 K€ pouvant être réparti librement entre les membres du Conseil de Surveillance au titre de 2022. En 2020 et 2021, aucun jeton de présence n'a été attribué aux membres du Conseil de Surveillance.

13.2 SOMMES PROVISIONNÉES OU CONSTATÉES PAR L'ÉMETTEUR AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES DU MÊME ORDRE AUX MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas accordé de primes d'arrivée ni de départ à ces personnes.

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 DATES DE MANDAT DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le détail de la composition du Directoire et du Conseil de Surveillance et des dates de mandat de chacun des membres de ces organes figure à la section 12.1 ci-dessus.

14.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES DIRIGEANTS ET/OU MANDATAIRES ET LA SOCIÉTÉ

Il n'existe pas de contrats de services conclus entre les membres du Directoire et/ou du Conseil de Surveillance et la Société. En revanche trois membres du directoire sont liés à la Société par un contrat de travail :

1- Le contrat de travail de Monsieur Pascal SIRVENT conclu préalablement à sa nomination en qualité de membre du Directoire le 1^{er} septembre 2018.

Le contrat conclu le 1^{er} septembre 2018 pour une durée indéterminée, prévoit que Pascal SIRVENT percevra une rémunération fixe de 9,2 K€ mensuelle brute à laquelle s'ajoutera une prime variable fonction d'objectifs prédéfinis annuellement et qui ne pourra pas dépasser 30% de la rémunération fixe annuelle.

En cas de rupture du contrat pour quelle que cause que cela soit, Monsieur SIRVENT est tenu à une clause de non-concurrence pendant une durée de 2 ans à compter de la cessation de ces fonctions en contrepartie de laquelle il percevra une indemnité mensuelle au moins égale au 2/3 de sa dernière rémunération mensuelle avant la cessation de ses fonctions. En cas de rupture à l'initiative de Monsieur SIRVENT ou de la Société, cette dernière pourra renoncer à l'application de cette clause et l'indemnité de non-concurrence ne sera due que pendant 3 mois à compter de l'expiration de la période de préavis.

Le contrat prévoit une clause d'invention au titre de laquelle la propriété de toutes les inventions issues des travaux du salarié dans le cadre de ses fonctions est dévolue à la Société en contrepartie de laquelle, et sous d'un accord écrit entre les parties, une gratification d'un montant maximum d'un dixième des salaires perçus au cours des 12 derniers mois de présence du salarié précédent ledit accord pourra être versée.

Lors du Conseil de Surveillance du 25 novembre 2020, et après avoir écouté le rapport du Comité de Rémunération, le Conseil de Surveillance a adopté à l'unanimité une évolution de la rémunération de Monsieur Pascal SIRVENT, à savoir une rémunération fixe de 12,08 K€ mensuelle brute à laquelle s'ajoutera une prime variable fonction d'objectifs prédéfinis annuellement et qui ne pourra pas dépasser 30% de la rémunération fixe annuelle. Lors de sa réunion du 12 avril 2022, le Conseil de Surveillance, à l'unanimité, a porté le montant maximal de cette prime variable à 60% de la rémunération fixe annuelle, elle sera donc comprise entre 0% et 60% (Cf. Chapitre 13).

2- Le contrat de travail de Murielle CAZAUBIEL, conclu le 1^{er} octobre 2018 pour une durée indéterminée préalablement à sa nomination en qualité de membre du Directoire le 31 janvier 2019.

Ce contrat prévoit une rémunération fixe de 12,8 K€ mensuelle brute à laquelle s'ajoutera une prime variable fonction d'objectifs prédéfinis annuellement et qui ne pourra pas dépasser 25% de la rémunération fixe annuelle. Cette rémunération variable passera à 30% de son salaire annuel brut à

compter de la prise d'effet de l'intégration de la salariée au Directoire. Lors de sa réunion du 12 avril 2022, le Conseil de Surveillance, à l'unanimité, a porté le montant maximal de cette prime variable à 60% de la rémunération fixe annuelle, elle sera donc comprise entre 0% et 60% (Cf. Chapitre 13).

En cas de rupture du contrat pour quelle que cause que cela soit, Madame CAZAUBIEL est tenue à une clause de non-concurrence pendant une durée de 2 ans à compter de la cessation de ces fonctions en contrepartie de laquelle il percevra une indemnité mensuelle au moins égale au 2/3 de sa dernière rémunération mensuelle avant la cessation de ses fonctions. En cas de rupture à l'initiative de Madame CAZAUBIEL ou de la Société, cette dernière pourra renoncer à l'application de cette clause et l'indemnité de non-concurrence ne sera due que pendant 3 mois à compter de l'expiration de la période de préavis.

Le contrat prévoit une clause d'invention au titre de laquelle la propriété de toutes les inventions issues des travaux de la salariée dans le cadre de ses fonctions est dévolue à la Société en contrepartie de laquelle, et sous d'un accord écrit entre les parties, une gratification d'un montant maximum d'un dixième des salaires perçus au cours des 12 derniers mois de présence de la salariée précédent ledit accord pourra être versée.

Lors du Conseil de Surveillance du 7 novembre 2019, et après avoir écouté le rapport du Comité de rémunération, le Conseil de Surveillance a adopté à l'unanimité une évolution de la rémunération de Madame Murielle CAZAUBIEL, à savoir une rémunération fixe de 12,7 K€ mensuelle brute à laquelle s'ajoutera une prime variable fonction d'objectifs prédéfinis annuellement et qui ne pourra pas dépasser 30% de la rémunération fixe annuelle.

3- Le contrat de travail de Sébastien BESSY, conclu le 8 juin 2021 pour une durée indéterminée préalablement à sa nomination en qualité de membre du Directoire le 17 juin 2021.

Ce contrat prévoit une rémunération fixe de 14,6 K€ mensuelle brute à laquelle s'ajoutera une prime variable fonction d'objectifs prédéfinis annuellement et qui ne pourra pas dépasser 30 % de la rémunération fixe annuelle. Lors de sa réunion du 12 avril 2022, le Conseil de Surveillance, à l'unanimité, a porté le montant maximal de cette prime variable à 60% de la rémunération fixe annuelle, elle sera donc comprise entre 0% et 60% (Cf. Chapitre 13).

De plus, au titre de leur mandat de membre du Directoire, Monsieur Pascal SIRVENT, Madame Murielle CAZAUBIEL et Monsieur Sébastien BESSY perçoivent une indemnité de 5 000 € brute annuelle.

14.3 COMITÉS D'AUDIT ET DE RÉMUNÉRATION

Le 1^{er} février 2018, deux comités ont été mis en place sur proposition du Président du Conseil de Surveillance :

- Un Comité d'audit, organe extrastatutaire ;
- Un Comité de rémunération, organe extrastatutaire.

COMITÉ D'AUDIT

Membres : Madame Agnès TIXIER (Présidente) et Monsieur Jean ZETLAOUI

Mission :

- Assistance du Directoire dans son rôle d'établissement des comptes et du rapport de gestion de la Société ;

- Examen des comptes annuels, semestriels et trimestriels ainsi que les projets de budget, ainsi que des documents financiers diffusés à l'occasion de l'arrêté des comptes ou de la communication financière de la Société ;
- Émettre tout avis sur les différents documents évoqués ci-dessus et d'une manière générale sur la situation financière de la Société.

Sauf besoin spécifique, le Comité d'audit se réunit deux fois par an à l'occasion de l'arrêté des comptes annuels et semestriels.

COMITÉ DE RÉMUNÉRATION

Membres : Monsieur Laurent LEVY (Président) et Monsieur Sébastien BESSY (jusqu'à sa nomination en tant que membre du Directoire le 17 juin 2021 et qui pour le moment n'a pas été remplacé).

Mission :

- Formuler des propositions au Directoire et au Conseil de Surveillance quant au niveau et aux modalités de rémunération des mandataires sociaux ou des salariés clé de l'entreprise, y compris les avantages en nature, le régime de retraite et de prévoyance, ainsi que les attributions de BSPCE ou autres instruments donnant accès au capital de la Société ;
- Suggérer les règles de répartition des jetons de présence ou des rémunérations spécifiques à allouer aux membres du Directoire ou du Conseil de Surveillance et le montant total soumis à la décision de l'Assemblée Générale de la Société.

Sauf besoin spécifique, le Comité de rémunération se réunit deux fois par an : en fin d'année pour déterminer les objectifs de rémunération variable des membres du Directoire, puis au cours de l'année suivante pour faire un point sur l'avancement des objectifs prédéfinis.

CONTROLE INTERNE

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société dispose des procédures de contrôle interne suivantes :

➤ Organisation du département comptable et financier

La fonction comptable et financière est gérée en interne par le service comptabilité-finance dirigé par le Directeur Administratif et Financier et composé d'une comptable et d'un contrôleur financier. La Société effectue une revue trimestrielle des comptes revue par un cabinet d'expertise comptable en plus de la revue semestrielle et de l'arrêté annuel des comptes audité et certifié par le commissaire aux comptes.

La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes (engagements de retraites, évaluation des BSA) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à un expert-comptable.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, produits avec l'assistance de cabinet d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit au commissaire aux comptes de la Société. La Direction Financière reporte directement au Directoire (cf. organigramme présenté à la section 6.1 du présent Document d'Enregistrement Universel).

➤ Processus budgétaire et « reporting mensuel »

Le système comptable mis en place par la Société repose sur les normes comptables françaises. La Société établit un budget annuel. La Société établit un « reporting mensuel », incluant un compte d'exploitation, un bilan ainsi que des prévisions de trésorerie. Ces éléments sont présentés à chaque réunion du Directoire. La Société réalise un suivi budgétaire précis, notamment des coûts attachés aux programmes de Recherche et Développement. La Société a également mis en place une comptabilité analytique afin d'affecter les coûts aux différents postes budgétaires et d'analyser plus finement les ressources et les coûts affectés à chaque projet. Lors du Comité d'audit préparant l'approbation des comptes de l'année écoulée, un reporting annuel est présenté et commenté afin de faire un point entre le budget approuvé par le Conseil de Surveillance et le budget effectivement réalisé lors de l'année écoulée.

➤ Délégation de signature et de pouvoirs

Chaque Directeur de Département dispose d'une délégation pour élaborer et négocier des achats ou des prestations de service.

La Société a mis en place un processus d'achat de tous les biens et services en distinguant et validant chaque étape du process : expression de besoin, émission du bon de commande, validation du bon de commande, envoi de la commande, contrôle de la facture en lien avec la demande d'achat et le bon de livraison, mise en paiement et paiement. Chaque étape est réalisée par des personnes différentes en différenciant émetteur, contrôleur et payeur.

Les règlements bancaires font l'objet d'une procédure spécifique en fonction du type d'achat et du montant des achats.

➤ Évaluation et gestion des risques

La Société a mis en place avec un outil d'évaluation et de gestion des risques que le Directoire revoit deux fois par an afin de répertorier l'ensemble des risques auxquels la Société peut être confrontée et les mesures à mettre en place afin soit de les accepter, soit de les diminuer, soit de les supprimer.

14.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 par Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF (accessible sur le site www.middlednext.com), dans la mesure où les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Les informations ci-dessous constituent des informations supplémentaires par rapport aux informations présentées dans le rapport de gestion établi au titre de l'exercice 2021.

Recommandation du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion	Ne sera pas adoptée
Le pouvoir de surveillance				
R1 Déontologie des membres du conseil	Partiellement adoptée			
R2 Conflits d'intérêts	Partiellement adoptée			
R3 Composition du conseil - Présence de membres indépendants au sein du Conseil	X			
R4 Information des membres du Conseil	X			
R5 Organisation des réunions du Conseil et des Comités	X			
R6 Mise en place des Comités	X			
R7 Mise en place d'un règlement intérieur du Conseil		X		
R8 Choix de chaque membre du Conseil	X			
R9 Durée des mandats des membres du Conseil	X			
R10 Rémunération des membres du Conseil	Partiellement adoptée			
R11 Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil		X		
R12 Relations avec les actionnaires	X			
Le pouvoir exécutif				
R13 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R14 Préparation de la succession des dirigeants				X
R15 Cumul contrat de travail et mandat social	X			
R16 Indemnités de départ	X			
R17 Régimes de retraite supplémentaires			X	
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions	Partiellement adoptée			
R19 Revue des points de vigilance		X		

Pour chacune de ces recommandations, la Société précise que :

R1 : La Société estime que les membres de son Conseil de Surveillance observent la plupart des règles de déontologie définies par le Code Middledenext et que cette recommandation est partiellement adoptée étant précisé :

- qu'aucun règlement intérieur n'est encore mis en place (se reporter en R7) ; et
- que les membres assistent aux assemblées en fonction de leur disponibilité (3 sur 4 étaient présents lors de la dernière assemblée).

De plus, à ce jour, Monsieur Laurent LEVY qui est à la fois Président du Conseil de Surveillance de la Société et Président du Directoire d'une société cotée qui elle-même est mandataire social de la société Curadigm, n'exerce pas d'autres mandats d'administrateur/membre d'un Conseil de Surveillance ;

R2 : La Société considère cette résolution comme partiellement adoptée dans la mesure où les membres du Conseil de Surveillance doivent se déterminer indépendamment de tout intérêt autre que l'intérêt social de la Société. Chacun d'entre eux doit veiller à éviter, dans la mesure du possible, de conduire des activités ou de conclure des transactions qui pourraient être source de conflits d'intérêts avec la Société. Dès lors qu'une telle situation interviendrait, l'activité ou la transaction concernée ferait l'objet d'une soumission au Conseil de Surveillance pour approbation et serait mentionnée dans le rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées.

Néanmoins, la Société ne considérera cette recommandation comme pleinement respectée que dès lors des procédures relatives à la gestion des conflits d'intérêts potentiels (comme des déclarations régulières de la part de chaque membre sur ce sujet) seront formalisées dans le prochain règlement intérieur du Conseil de Surveillance (se reporter en R7) ;

R3 : La Société respecte cette recommandation. Tous les membres du Conseil de Surveillance sont des membres indépendants au regard des critères définis par le code Middlenext. Chacun des membres est également membre d'un comité spécialisé. De manière synthétique, la composition du Conseil de Surveillance et des deux comités spécialisés est la suivante :

Nom, prénom, titre ou fonction des membres du conseil de surveillance	Membre du CS indépendant	Année première nomination	Échéance du mandat	Comité d'Audit	Comité de rémunération
Laurent LEVY Président du conseil de surveillance	Oui	mars-17	AG statuant sur les comptes de l'exercice 2022		Président
Jean ZETLAOUI Membre du conseil de surveillance	Oui	oct-17	AG statuant sur les comptes de l'exercice 2022	Membre	
Agnès TIXIER Membre du conseil de surveillance	Oui	mars-19	AG statuant sur les comptes de l'exercice 2024	Président	

R4 : La Société considère cette recommandation comme adoptée.

R5 : La Société respecte cette recommandation. En 2021, le Directoire s'est réuni 33 fois et le Conseil de Surveillance 6 fois. Ces réunions se tiennent physiquement pour la plupart.

Les comités spécialisés créés en février 2018 devraient se tenir deux fois par an sauf besoin spécifique complémentaire.

R6 : La Société respecte cette recommandation. En février 2018, un Comité d'audit et un Comité de rémunération ont été créés. Ils sont composés de membres indépendants (voir tableau ci-dessus).

R7 : Cette résolution n'est pas encore adoptée. La Société avait pour objectif qu'un règlement intérieur du Conseil de Surveillance soit adopté par ce dernier au plus tard lors de sa réunion où lui seront présentés les comptes de l'exercice 2019. Au vu du contexte sanitaire qu'a connu la France au cours de l'année 2020, la Société a dû gérer d'autres priorités. Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance n'a donc pas été mis en place à la date initialement prévue. La Société se fixe donc pour objectif que ce règlement intérieur du Conseil de Surveillance soit adopté par ce dernier au plus tard lors de sa réunion où lui seront présentés les comptes de l'exercice 2022.

R8 : La Société considère cette résolution comme adoptée. Si toutes informations nécessaires sont disponibles sur le site de la Société à l'occasion des renouvellements de mandats, la Société veillera à l'avenir à ce qu'il en soit de même en vue de prochaines nominations ;

R9 : La Société considère d'ores et déjà respectée en partie cette recommandation suite à la nomination d'Agnès TIXIER en mars 2019. Les mandats ont une durée de 3 ans ;

R10 : La Société adoptera cette recommandation dès lors qu'elle versera des jetons de présence. En 2022, même si l'assemblée du 05 mai 2022 a approuvé un montant global de jetons de présence de 25 K€ à répartir librement entre les membres du Conseil de Surveillance au titre de 2022, aucun jeton de présence n'a été attribué afin de préserver les liquidités de la Société. En revanche, la Société a procédé à des attributions de BSA et BSPCE dont la plupart ont des conditions d'exercice reposant sur l'assiduité des membres aux réunions. Se reporter en section 15.2 ;

R11 : Cette recommandation fera l'objet d'une réflexion à l'occasion de la mise en place à venir d'un règlement intérieur du Conseil de Surveillance ;

R12 : La Société estime respecter cette recommandation. En plus de l'Assemblée Générale, elle participe à différents salons /rencontres investisseurs institutionnels lui permettant d'établir un contact régulier avec certains actionnaires et/ou investisseurs potentiels. Lors de communications majeures, la Société fait ses meilleurs efforts pour y associer les actionnaires les plus significatifs. Depuis cette année, elle participe également à des réunions d'actionnaires individuels organisées par des associations de petits porteurs. La Société envoie également au moins une fois par une lettre d'information à l'ensemble de ses actionnaires ;

R13 : La Société estime respecter en grande partie cette recommandation au regard des éléments suivants :

- Les rémunérations fixes sont considérées comme en adéquation avec celles attribuées au sein d'autres sociétés du secteur biotech/medtech cotées et ne disposant pas encore ni d'un premier marquage CE, ni d'une première AMM ;
- Les rémunérations variables sont proposées par le Comité de rémunération pour approbation par le Conseil de Surveillance et sont plafonnées à 30% des rémunérations fixes. De plus, leur versement est conditionné à la réalisation d'objectifs communs aux membres du Directoire. ;
- Une partie des objectifs servant de rationnel aux rémunérations variables et les conditions de performance attachées à certains plans de BSPCE sont en lien direct avec le stade de développement de l'activité de la Société (réussite de recrutements de patients pour les études cliniques) ;
- La rémunération des 5 dirigeants semble cohérente entre eux et vis-à-vis de la politique salariale de l'entreprise ;

Toutefois, à ce jour, le détail des objectifs précis alloués à chaque membre du Directoire ne fait pas l'objet d'une communication détaillée ;

R14 : Au regard de la création récente de la Société et de l'âge moyen des membres du Directoire, cette recommandation ne sera pas adoptée à court ou moyen terme n'étant pas considérée comme prioritaire ;

R15 : La Société respecte cette recommandation, le Président du Directoire n'étant pas lié à la Société par un contrat de travail.

R16 : La Société respecte cette recommandation. Le paiement d'une indemnité de départ est prévu au profit de deux membres du Directoire (MM. PELTIER et PINEAU) uniquement en cas de départ forcé. Son montant est égal à 6 mois de leur rémunération brute moyenne mensuelle précédant la cessation de leur mandat social au sein de la Société.

R17 : La Société n'a à ce jour accordé aucun régime de retraite supplémentaire. Aucune réflexion sur le sujet n'est à l'ordre du jour. Cependant, la Société n'exclut pas d'adopter cette recommandation dès lors que le sujet serait d'actualité ;

R18 : La Société estime respecter en partie cette recommandation dans la mesure où d'une part, l'attribution de BSPCE n'est pas concentrée sur les seuls dirigeants et d'autre part, certains plans sont assortis de conditions de performance. Les plans de BSPCE attribués depuis 2020 aux membres du Directoire, du Conseil de Surveillance et à l'ensemble des collaborateurs ne sont pas soumis à des conditions de performance. Ainsi :

- a) Concernant les deux plans attribués en mai 2018 représentant un nombre total de 85 974 BSPCE émis
 - 79% des BSPCE ont été attribués à des membres du Directoire ;
 - Le solde a été réparti entre 24 salariés bénéficiaires ;
 - Le second plan portant sur 42 987 BSPCE (soit 50% des BSPCE attribués) prévoit des conditions de performance (se reporter en section 15.2).
- b) Concernant les cinq plans de BSPCE attribués depuis le 1^{er} janvier 2019 représentant un nombre total de 897 656 BSPCE :
 - Sur les deux plans dits « BSPCE 2017 Ordinaires et de Performance » attribués en avril 2019 au seul profit des membres du Directoire représentant un total de 23 438 BSPCE, l'exercice de 50% d'entre eux est lié à des conditions de performance (se reporter en section 15.2)
 - Le 3^{ème} plan attribué le 19 avril 2019 ne prévoit pas de conditions de performance mais a été attribué au profit de dirigeants et de collaborateurs dans une proportion de 75% / 25%.
 - Le 4^{ème} plan attribué le 19 mars 2020 ne prévoit pas de conditions de performance mais a été attribué au profit de dirigeants et de collaborateurs dans une proportion de 60 % / 40%.
 - Le 5^{ème} plan attribué le 26 janvier 2021 ne prévoit pas de conditions de performance mais a été attribué au profit de dirigeants et de collaborateurs dans une proportion de 60 % / 40%.

- Le 6^{ème} plan attribué le 1 février 2022 ne prévoit pas de conditions de performance mais a été attribué au profit de dirigeants et de collaborateurs dans une proportion de 60% / 40%.

R19 : Cette recommandation sera adoptée en lien avec la mise en place à venir d'un règlement intérieur du Conseil de Surveillance.

14.5 ENJEUX EN MATIÈRE DE RESPONSABILITÉ SOCIÉTALE DES ENTREPRISES.

Compte tenu de sa taille, la Société n'est pas tenue aux obligations en matière de Déclaration de Performance Extra-Financière (DPEF).

La Société est néanmoins concernée en matière de Responsabilité Sociétale des entreprises (RSE).

Valbiotis a mis œuvre une démarche RSE basée sur les lignes directrices définies dans la Norme ISO 26000. En 2022, la Société a renforcé son engagement dans la RSE en signant le Global Compact des Nations Unies et en adhérant au Pacte Mondial Réseau France. La Société, par son adhésion, soutient les 10 principes du Global Compact des Nations Unies concernant le respect des droits de l'Homme, des normes internationales du travail, la protection de l'environnement et la lutte contre la corruption.

La Société a aussi intégré, il y a deux ans, le Gaïa-Index, l'indice français de référence des Small & MidCaps en matière d'ESG, filiale d'EthiFinance et acteur de la notation ESG (Environnement, Social et Gouvernance) des PME et ETI françaises cotées.

➤ Contribuer à la santé et au bien-être de la société

Valbiotis se positionne donc comme un acteur de santé publique, à travers une double mission pour la prévention :

- Développer des produits innovants et cliniquement prouvés pour réduire les facteurs de risques des maladies métaboliques ;
- Permettre l'accès de tous à ces nouveaux produits, par l'expertise d'une voie réglementaire nouvelle pour ce marché.

Les activités de recherche et développement réalisées sur le site de Riom R&D contribuent à démontrer la qualité, la sécurité, l'efficacité et les mécanismes d'action des produits Valbiotis. La qualité et la sécurité des produits de la Société sont assurées grâce au soin apporté à la sélection des composants, à la maîtrise de la traçabilité et des procédés de fabrication, aux contrôles qualité exigeants, et au respect des principes applicables (Hazard Analysis Critical Control Point, Bonnes Pratiques de Fabrication).

➤ Répondre aux enjeux environnementaux et contribuer au développement durable

Valbiotis s'engage à contribuer au développement durable et à la protection de l'environnement, à travers des initiatives de gestion des déchets, de gestion de l'énergie et d'optimisation des déplacements.

Sur son site Riom R&D, Valbiotis met œuvre une politique de protection de l'environnement en respectant scrupuleusement les législations en vigueur. Opérant dans le cadre du Biopôle Clermont Limagne, installation classée pour la protection de l'environnement (ICPE), Valbiotis a sélectionné des prestataires locaux afin de réaliser le tri, l'élimination et la valorisation des déchets de laboratoire, et de limiter l'impact de ses activités sur l'environnement.

Les produits de la Société sont fabriqués à partir de matière première renouvelable d'origine végétale et la Société respecte systématiquement les réglementations liées à la biodiversité.

Dans son fonctionnement, la Société a mis en place des initiatives afin de répondre aux enjeux environnementaux et contribuer au développement durable (ex : réduction des déplacements, réduction de l'utilisation de contenants jetables, recyclage d'ancien matériel promotionnel, réduction du volume des envois de e-mails)

➤ Respecter les règles d'éthique et de transparence

Valbiotis s'engage dans une démarche éthique en interne et dans ses relations avec les parties prenantes. Une démarche de qualification des fournisseurs et prestataires a été initiée au cours du deuxième semestre 2018, intégrant une évaluation de la qualité, de la conformité, et de la responsabilité sociétale.

Sur le site Riom R&D, les activités de recherche précliniques sont encadrées par un système de management de la qualité, et soumises à des autorisations émises par un Comité éthique indépendant. Les essais cliniques réalisés par Valbiotis sont soumis à des autorisations émises par un Comité éthique indépendant, et sont réalisés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques

➤ Respecter les enjeux sociaux

Le développement rapide de Valbiotis s'est accompagné d'un renforcement de ses effectifs et de ses compétences majoritairement en 2018. Ainsi en 2018, les effectifs de la société sont passés de 22 à 36 (dont 58 % de femmes), soit une augmentation de 63%. Au 31 décembre 2019, comme au 31 décembre 2020, l'effectif est resté stable à 36 personnes, pour augmenter à 41 salariés en 2021

Valbiotis s'est aussi investi dans la formation de ses salariés, et a accueilli de nombreux stagiaires et alternants, provenant en majorité des universités locales.

La politique globale de rémunération de Valbiotis vise la promotion d'une culture de l'engagement et de la contribution de chacun à la réussite des projets de l'Entreprise, à travers notamment la mise en place de plans d'attribution de BSPCE (Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise) distribuables aux salariés.

La santé et sécurité au travail est assurée par des procédures strictes, l'analyse et la maîtrise des risques professionnels, un suivi médical par la médecine du travail, la présence de secouristes habilités sur chaque site, et des actions de formation/sensibilisation régulières aux pratiques sécurité.

15. SALARIÉS

15.1 NOMBRE DE SALARIÉS, RÉPARTITION PAR CATÉGORIE D'ACTIVITÉ ET PAR SITE

Au 31 décembre 2021, l'effectif s'élevait à 41 salariés (contre 36 au 31 décembre 2020 et 36 au 31 décembre 2019).

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, l'effectif de la Société est de 41 salariés (hors stagiaires) :

- Le Département Communication est composé de 3 personnes.
- Le Département Administratif est composé de 5 personnes.
- Le Département Opérations Marketing et Commerciales est composé de 1 personne.
- Les Départements Discovery – Recherche Préclinique et Translationnelle, Développement, Affaires Médicales, Règlementaires et Industrielles, Assurance Qualité et Affaires Juridiques comptent 32 personnes.

15.2 PARTICIPATION ET STOCK OPTIONS

Les plans en vigueur au jour de l'approbation du Document d'Enregistrement Universel se résument ainsi :

	BSA Partenaires 2014	BSA 2017-1	BSA 2017-2	BSA 2017-3	BSA 2018-1	BSA 2018-2	BSA 2018-3
Date d'assemblée	19-nov.-14	7-mars-17	7-mars-17	7-mars-17	15-mai-18	15-mai-18	15-mai-18
Date d'attribution par le président de la SAS puis par le Directoire	19-nov.-14	26-oct.-17	26-oct.-17	26-oct.-17	19-avr.-19	19-avr.-19	19-avr.-19
Nombre de BSA autorisés par l'assemblée générale à l'origine	287	72 941				83 054	
Nombre de BSA émis	287	36 471	31 607	4 863	27 684	27 685	27 685
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	-	36 471	31 607	4 863	27 684	27 685	27 685
Dont nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux	-	36 471	31 607	4 863	27 684	27 685	27 685
Pascal SIRVENT	-	-	-	-	-	-	-
Laurent LEVY	-	24 314	16 621	2 433	13 150	11 074	11 074
Sébastien BESSY	-	12 157	8 303	1 215	6 575	5 537	5 537
Jean ZETLAOUI	-	-	6 683	1 215	6 575	5 537	5 537
Agnès TIXIER	-	-	-	-	1 384	5 537	5 537
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'origine)	2	-	-	-	-	-	-
Point de départ d'exercice des BSA	19-nov.-14	26-oct.-17	26-oct.-17	26-oct.-17	19-avr.-19	19-avr.-19	19-avr.-19
Date d'expiration des BSA	19-nov.-21	26-oct.-24	26-oct.-24	26-oct.-24	18-avr.-26	18-avr.-26	18-avr.-26
Prix d'exercice des BSA **	144,61 €	5,99 €	5,99 €	5,99 €	4,04 €	4,04 €	4,04 €
Modalités d'exercice	n/a	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Nombre de BSA exercés à la date d'enregistrement du présent Document	287	-	-	-	-	-	-
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du présent Document	-	-	-	-	-	-	-
BSA restant en circulation à la date d'enregistrement du présent Document	-	36 471	31 607	4 863	27 684	27 685	27 685
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent Document	-	36 471	31 607	4 863	27 684	27 685	27 685

* Les BSA ont été attribués à l'origine à MM. LEVY et BESSY alors qu'ils étaient membres du Comité d'Orientation Stratégique.

** Pour les BSA Partenaires et les BSA COS 2016-1, chaque BSA permet de souscrire à 100 actions à un prix unitaire de 1,45 € l'action.

(1) Les 36 471 BSA 2017-1 sont exerçables à compter du 31/12/2017. Le prix de souscription de ces BSA a été fixé par le Directoire à 0.50 €. Le prix d'exercice a été fixé à 5.99 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une

période comprenant quinze séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 26 octobre 2017) attribuant ces BSA avec affectation d'une décote de 20%.

(2) Pour les BSA 2017-2 :

- 12 155 sont exerçables au 01 janvier 2018 sous condition que leurs titulaires aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des 12 derniers mois précédents le 31 décembre 2017 ;
- 19 452 seront exerçables au 01 janvier 2019 sous condition que leurs titulaires aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des 12 derniers mois précédents le 31 décembre 2018 ;
- Le prix de souscription de ces BSA a été fixé par le Directoire à 0.50 €. Le prix d'exercice a été fixé à 5.99 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant quinze séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 26 octobre 2017) attribuant ces BSA avec affectation d'une décote de 20%.

(3) Pour les BSA 2017-3 :

- 1 873 sont exerçables au 01 janvier 2018 sous condition que leurs titulaires aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des 12 derniers mois précédents le 31 décembre 2017 ;
- 2 990 seront exerçables au 01 janvier 2019 sous condition que leurs titulaires aient assisté à au moins 75 % des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des 12 derniers mois précédents le 31 décembre 2018.
- Le prix de souscription de ces BSA a été fixé par le Directoire à 0.50 €. Le prix d'exercice a été fixé à 5.99 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant quinze séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 26 octobre 2017) attribuant ces BSA avec affectation d'une décote de 20%.

(4) Pour les BSA 2018-1, 27 684 sont exerçables à la date d'attribution pour autant que leurs titulaires à l'exception de Madame Agnès TIXIER aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des douze (12) derniers mois précédents le 31 décembre 2018. Le prix de souscription de ces BSA avait été fixé à 0.34 € puis réévalué à 0.50 € (cf paragraphe suivant). Le prix d'exercice a été fixé à 4.04 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant cinq séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 19 avril 2019) attribuant ces BSA sans affectation d'une décote.

(5) Pour les BSA 2018-2, 27 685 sont exerçables au 1^{er} janvier 2020 pour autant que leurs titulaires aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des douze (12) derniers mois précédents le 31 décembre 2019. Le prix de souscription de ces BSA avait été fixé à 0.34 € puis réévalué à 0.50 € (cf paragraphe suivant). Le prix d'exercice a été fixé à 4.04 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant cinq séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 19 avril 2019) attribuant ces BSA sans affectation d'une décote.

(6) Pour les BSA 2018-3, 27 685 sont exerçables au 1^{er} janvier 2021 pour autant que leurs titulaires aient assisté à au moins 75% des réunions du Conseil de Surveillance de la Société tenus au cours des douze (12) derniers mois précédents le 31 décembre 2020. Le prix de souscription de ces BSA avait été fixé à 0.34 € puis réévalué à 0.50 € (cf paragraphe suivant). Le prix d'exercice a été fixé à 4.04 € pour chaque BSA déterminé par le Directoire en fonction de la moyenne des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant cinq séances consécutives parmi les vingt dernières séances de bourse précédant la réunion du Directoire (soit le 19 avril 2019) attribuant ces BSA sans affectation d'une décote.

Complément d'information relatif aux bons de souscription attribués aux membres du Conseil de Surveillance le 19 avril 2019

Le 15 avril 2020, le Directoire de la Société a constaté la réalisation d'une augmentation de capital par l'exercice des BSA Partenaires de Monsieur Pascal SIRVENT (72) et des BSA COS de Monsieur Sébastien BESSY (30) donnant lieu à la création de 10 200 actions nouvelles.

Les trois plans de bons de souscription d'actions attribués le 19 avril 2019 (BSA 2018-1, BSA 2018-2 et BSA 2018-3), par décision du Directoire, ont été émis à un prix (10% de la valeur des actions auxquels ils donnent le droit de souscrire) inférieur à l'évaluation qui en a postérieurement été faite par un expert indépendant. Afin de régulariser cette situation, en conformité avec la publication AMF du 5 juin 2018, un Directoire réuni le 24 juillet 2019 a décidé d'augmenter le prix de souscription des BSA à hauteur de la valeur de marché évaluée par l'expert indépendant. En conséquence, le prix de souscription des BSA 2018-1 sera porté de 0,34 € à 0,50 €, celui des BSA 2018-2 sera porté de 0,34 € à 0,50 € et celui des BSA 2018-3 sera porté de 0,34 € à 0,50 €. Suite à cette décision du Directoire, le complément de prix de souscription est dû immédiatement par les membres du Conseil de Surveillance concernés.

	Laurent LEVY	Sébastien BESSY	Jean ZETLAOUI	Agnès TIXIER
Nombre de BSA 2018-1	13 150	6 575	6 575	1 384
Nombre de BSA 2018-2	11 074	5 537	5 537	5 537
Nombre de BSA 2018-3	11 074	5 537	5 537	5 537
Souscription initiale	12 001,32 €	6 000,66 €	6 000,66 €	4 235,72 €
Souscription complémentaire	5 647,68 €	2 823,84 €	2 823,84 €	1 993,28 €

Le Directoire réuni le 24 juillet 2019 s'est engagé à respecter les dispositions de la publication AMF du 5 juin 2018 pour toutes futures attributions de BSA. Ces informations seront portées à la connaissance de la prochaine Assemblée Générale.

Bons de souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise

Il est précisé que les BSPCE sont attribués gratuitement et que le prix d'exercice est fixé sans décote par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action précédent les dates d'attribution. Les plans en vigueur au jour de l'approbation du présent Document d'Enregistrement Universel se résument ainsi :

CHAPITRE 15 : SALARIÉS

	BSPCE 2017 Ordinaires	BSPCE 2017 Performance	BSPCE 2017 Ordinaires	BSPCE 2017 Performance	BSPCE 2018	BSPCE 2018	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Date d'assemblée	7-mars-17	7-mars-17	7-mars-17	7-mars-17	15-mai-18	15-mai-18	18-mars-19	28-mai-20	27-mai-21
Date d'attribution par le président de la SAS puis par le Directoire	31-mai-18	31-mai-18	19-avr.-19	19-avr.-19	19-avr.-19	19-mars-20	19-mars-20	26-janv.-21	1-févr.-22
Nombre de BSPCE autorisés par l'assemblée générale à l'origine		109 412			124 580		360 825	388 813	486 677
Nombre de BSPCE émis	42 987	42 987	11 719	11 719	99 434	25 146	360 825	388 813	486 677
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	42 987	42 987	11 719	11 719	99 434	25 146	360 825	388 813	441 254
Dont nombre pouvant être souscrits par les mandataires sociaux	25 010	25 010	11 719	11 719	64 748	18 860	224 766	307 202	324 454
Sébastien PELTIER	14 588	14 588	2 865	2 865	29 901	6 288	50 724	76 216	90 847
Jocelyn PINEAU	7 294	7 294	2 864	2 864	4 949	-	7 072	38 109	-
Pascal SIRVENT	3 128	3 128	2 864	2 864	14 949	6 286	23 361	38 109	45 424
Murielle CAZAUBIEL	-	-	3 126	3 126	14 949	6 286	35 361	38 109	45 424
Sébastien BESSY	-	-	-	-	-	-	21 650	23 332	45 424
Laurent LEVY	-	-	-	-	-	-	43 298	46 663	48 667
Jean ZETLAOUI	-	-	-	-	-	-	21 650	23 332	24 334
Agnès TIXIER	-	-	-	-	-	-	21 650	23 332	24 334
Nombre de bénéficiaires non mandataires (à l'origine)	24	24	-	-	15	-	30	31	36
Point de départ d'exercice des BSPCE	31-mai-18	31-mai-18	19-avr.-19	19-avr.-19	19-avr.-19	19-mars-20	19-mars-20	26-janv.-21	1-févr.-22
Date d'expiration des BSPCE	31-déc.-28	31-déc.-28	18-avr.-29	18-avr.-29	18-avr.-29	18-mars-30	18-mars-30	25-janv.-31	1-févr.-32
Prix d'exercice des BSPCE	7,93 €	7,93 €	4,04 €	4,04 €	4,04 €	2,58 €	2,58 €	6,53 €	6,42 €
Modalités d'exercice	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Nombre de BSPCE exercés à la date de publication du présent Document	-	-	-	-	11 000	6 286	87 204	-	-
Nombre cumulé de BSPCE caducs ou annulés à la date du présent Document	1 511	1 871	-	-	-	-	4 600	2 393	-
Nombre de BSPCE restant en circulation à la date de publication du présent Document	41 476	41 116	11 719	11 719	88 434	18 860	269 021	386 420	441 254
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent Document	41 476	41 116	11 719	11 719	88 434	18 860	269 021	309 144	303 686
Nombre total d'actions susceptible de résulter de l'intégralité des BSPCE à la date de publication du présent Document	41 476	41 116	11 719	11 719	88 434	18 860	269 021	386 420	441 254

(1) Pour les BSPCE₂₀₁₇ Ordinaires:

- 41 476 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.

(2) L'exercice des BSPCE₂₀₁₇ Performance est conditionné au respect des critères suivants, à savoir :

- (i) Les membres du Directoire et les Directeurs de département, bénéficiaires de BSPCE₂₀₁₇ Performance, devront exercer effectivement leurs mandats et/ou leurs fonctions au sein de la Société aux dates d'exercice des BSPCE₂₀₁₇ Performance ;
- (ii) Les bénéficiaires salariés, autres que les membres du Directoire et des Directeurs de département, seront tenus d'exercer, de façon continue, des fonctions salariés ou de dirigeants sociaux, soumis au régime fiscal des salariés, depuis au moins un (1) an au sein de la Société au moment de l'exercice des BSPCE₂₀₁₇ ;
- (iii) Le dépassement successif de chacun des quatre (4) seuils relatifs au nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société sont déterminés comme suit :

- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à quarante-neuf (49) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer dix pour cent (10%) du nombre total des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à quatre-vingt-dix-huit (98) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer dix pour cent (10%) supplémentaires du nombre total des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à cent quatre-vingt-quinze (195) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer vingt pour cent (20%) supplémentaires du nombre des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patient inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à trois cent vingt-cinq (325) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer soixante pour cent (60%) supplémentaires du nombre des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués.

(3) Pour les BSPCE₂₀₁₇ ordinaires attribués aux membres du Directoire le 19 avril 2019 :

- 11 719 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.

(4) L'exercice des BSPCE₂₀₁₇ Performance est conditionné au respect des critères suivants, à savoir :

- (i) Les membres du Directoire et les Directeurs de département, bénéficiaires de BSPCE₂₀₁₇ Performance, devront exercer effectivement leurs mandats et/ou leurs fonctions au sein de la Société aux dates d'exercice des BSPCE₂₀₁₇ Performance ;

(ii) Les bénéficiaires salariés, autres que les membres du Directoire et des Directeurs de département, seront tenus d'exercer, de façon continue, des fonctions salariées ou de dirigeants sociaux, soumis au régime fiscal des salariés, depuis au moins un (1) an au sein de la Société au moment de l'exercice des BSPCE₂₀₁₇ ;

(iii) Le dépassement successif de chacun des quatre (4) seuils relatifs au nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société sont déterminés comme suit :

- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à quarante-neuf (49) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer dix pour cent (10%) du nombre total des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à quatre-vingt-dix-huit (98) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer dix pour cent (10%) supplémentaires du nombre total des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patients inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à cent quatre-vingt-quinze (195) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer vingt pour cent (20%) supplémentaires du nombre des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués ;
- Si le nombre de patient inclus dans l'ensemble des études cliniques menées par la Société est supérieur à trois cent vingt-cinq (325) personnes, les bénéficiaires des BSPCE₂₀₁₇ Performance pourront exercer soixante pour cent (60%) supplémentaires du nombre des BSPCE₂₀₁₇ Performance attribués.

(5) Pour les BSPCE₂₀₁₈ attribués le 19 avril 2019 :

- 88 434 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.

(6) Pour les BSPCE₂₀₁₈ attribués aux membres du Directoire le 19 mars 2020 :

- 18 860 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.

(7) Pour les BSPCE₂₀₁₉ attribués le 19 mars 2020 :

- 269 021 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.

(8) Pour les BSPCE₂₀₂₀ attribués le 26 janvier 2021 :

- 309 144 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel.
- 77 276 sont exerçables au 01/01/2023 sous réserve d'une ancienneté minimum d'un an au sein de la Société à la date d'exercice.

(9) Pour les BSPCE₂₀₂₁, attribués le 1 février 2022 :

- 303 686 sont exerçables à la date de publication du Document d'Enregistrement Universel ;
- 68 784 sont exerçables au 01/01/2023 sous réserve d'une ancienneté minimum d'un an au sein de la Société à la date d'exercice ;
- 68 784 sont exerçables au 01/01/2024 sous réserve d'une ancienneté minimum d'un an au sein de la Société à la date d'exercice.

15.3 CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

La Société a mis en place un contrat d'intéressement basé sur des critères de performance pour l'ensemble de ses collaborateurs.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

À la connaissance de la Société, sur la base de l'état nominatif au 31 mars 2022, la répartition du capital et des droits de vote (compte tenu de l'annulation des droits de vote attachés aux actions d'autocontrôle) est la suivante (il est précisé que le nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSA et BSPCE en vigueur est celui attribué et non caduc au 31 mars 2022) :

CHAPITRE 16 : PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Actionnaires au 31 mai 2021	Répartition du capital et des droits de vote au 31 mars 2022				Instruments dilutifs existant au 31 mars 2022	Répartition du capital et des droits de vote dilués au 31 mars 2022			
	Nombre d'actions	% du capital	Droits de vote	% des droits de vote	Actions susceptibles de résulter de l'exercice de BSA et BSPCE en vigueur	Nombre d'actions diluées	% du capital dilué	Nombre droits de vote dilués	% de droits de vote dilués
Participations des membres du directoire*	1 031 146	10,59%	1 888 646	17,73%	775 552	1 806 698	16,13%	2 664 198	21,98%
Participations indirectes des membres du directoire	952 271	9,78%	1 809 771	16,99%	-	952 271	8,50%	1 809 771	14,93%
Djanka Investissement (société contrôlée par Sébastien PELTIER) (1)	635 000	6,52%	1 240 000	11,64%	-	635 000	5,67%	1 240 000	10,23%
Financière Eloujon (société contrôlée par Jocelyn PINEAU) (2)	317 271	3,26%	569 771	5,35%	-	317 271	2,83%	569 771	4,70%
Participations directes des membres du directoire*	78 875	0,81%	78 875	0,71%	775 552	854 427	7,63%	854 427	7,05%
Sébastien PELTIER Président du Directoire	12 100	0,12%	12 100	0,11%	288 882	300 982	2,69%	300 982	2,48%
Jocelyn PINEAU Membre du Directoire	44 575	0,46%	44 575	0,42%	70 446	115 021	1,03%	115 021	0,95%
Pascal SIRVENT (4) Membre du Directoire	19 200	0,20%	19 200	0,18%	140 113	159 313	1,42%	159 313	1,31%
Murielle CAZAUBIEL Membre du Directoire	-	0,00%	-	0,00%	146 381	146 381	1,31%	146 381	1,21%
Sébastien BESSY (5) Membre du Directoire	3 000	0,03%	3 000	0,03%	129 730	132 730	1,18%	132 730	1,10%
Participations des membres du conseil de surveillance	10 400	0,11%	10 400	0,10%	393 931	404 331	3,61%	404 331	3,34%
Salariés (6)	13 955	0,14%	13 955	0,13%	296 531	310 486	2,77%	310 486	2,56%
Public	8 671 496	89,05%	8 741 893	82,05%	-	8 671 496	77,40%	8 741 893	72,12%
Contrat de liquidité (au 31 mars 2022)	10 537	0,11%	0	0,00%	-	10 537	0,09%	0	0,00%
TOTAL	9 737 534	100,00%	10 654 894	100,00%	1 466 014	11 203 548	100,00%	12 120 908	100,00%

* Membres du Directoire non liés par une action de concert ;

(1) Société détenue par Sébastien PELTIER à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote ;

(2) Société détenue par Jocelyn PINEAU à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote ;

(3) Détention à travers trois fonds ;

(4) Pascal SIRVENT a exercé ses BSA Partenaires en avril 2020 attribués lorsqu'il n'était pas encore collaborateur de la Société.

(5) Sébastien BESSY a exercé ses BSA COS en avril 2020 et Laurent LEVY a exercé ses BSA en COS en janvier 2021. IL est précisé que Monsieur Sébastien BESSY a démissionné du Conseil de Surveillance le 17 juin 2021 pour être nommé membre du Directoire ce même jour.

(6) Sont mentionnées sur cette ligne les actions détenues au nominatif par les salariés de la Société.

16.2 DROIT DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité de capital qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins, au nom du même actionnaire. Le tableau ci-dessus présente également la répartition des droits de vote.

16.3 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ. NATURE DE CE CONTRÔLE ET MESURES PRISES EN VUE D'ÉVITER QU'IL NE SOIT EXERCÉ DE MANIÈRE ABUSIVE

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société, soit un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre actionnaires.

16.4 ACCORD CONNU DE L'ÉMETTEUR DONT LA MISE EN ŒUVRE POURRAIT, À UNE DATE ULTÉRIEURE, ENTRAÎNER OU EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

17. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIÉES

Il n'existe pas de transaction avec des parties liées autres que celles liées aux rémunérations présentées au chapitre 15 du présent Document. Se reporter également en section 14.2.

18. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

La Société établit des comptes selon le référentiel IFRS de manière volontaire. Ces comptes ne sont pas approuvés en Assemblée Générale.

Les comptes individuels établis selon les principes comptables généralement admis en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 soumis à l'approbation de l'assemblée générale sont présentés en section 22.1 du présent Document.

18.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES

18.1.1 ÉTATS FINANCIERS RELATIFS A L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021 ÉTABLIS SELON LE RÉFÉRENTIEL IFRS

➤ État du résultat net et des autres éléments du résultat global

	Notes	31/12/2021 Normes IFRS	31/12/2020 Normes IFRS
En milliers d'euros			
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires		298	3 092
Autres produits		2 395	2 007
Total des produits	12.1.	2 693	5 099
Charges opérationnelles			
Coût des ventes			
Recherche et Développement	12.2.	(7 028)	(5 411)
Ventes et Marketing	12.2.	(1 509)	(1 031)
Frais généraux	12.2.	(1 115)	(1 387)
Charges liées au paiement en actions	12.2.	(1 447)	(677)
Autres produits d'exploitation		10	
Autres charges d'exploitation		(80)	
Résultat courant opérationnel		(8 475)	(3 407)
Autres produits opérationnels			
Autres charges opérationnelles			
Résultat opérationnel		(8 475)	(3 407)
Coût de l'endettement financier brut	12.3.	(229)	(421)
Autres produits financiers	12.3.	142	
Autres charges financières	12.3.	(119)	
Résultat courant avant impôts		(8 681)	(3 829)
Impôt sur les sociétés			-
Impôts différés			
Résultat net		(8 681)	(3 829)
Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat			
p.e. Réévaluations des biens immobiliers IAS 16			
Impôts différés sur éléments non reclassables en résultat			
Éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat		55	(22)
p.e. gains et pertes actuarielles (IAS 19)		55	(22)
Impôts différés sur éléments reclassables en résultat			
Résultat Global		(8 626)	(3 851)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		9 157 840	7 452 903
Résultat de base par action (€/action)		(0,94)	(0,52)

Les instruments donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti dilutifs.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

État de la situation financière – Actif

	Notes	31/12/2021 Normes IFRS	31/12/2020 Normes IFRS
Actif (en milliers d'euros)			
Immobilisations Incorporelles	1.	955	869
Droits d'utilisation IFRS16	2.	1 818	2 016
Immobilisations corporelles	2.	406	694
Actifs Financiers Non Courants	3.	170	159
Impôts différés actifs (créances fiscales à + 1 an)			
Actifs non courants		3 349	3 738
Stocks	4.	420	313
Créances clients et autres débiteurs	5.	2 953	2 443
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6.	21 819	14 585
Actifs courants		25 193	17 341
TOTAL DE L'ACTIF		28 541	21 078

État de la situation financière – Capitaux propres et passif

Capitaux propres et passif (en milliers d'euros)	Notes	31/12/2021 Normes IFRS	31/12/2020 Normes IFRS
Capital		973	770
Prime d'émission		32 333	22 207
Autres réserves		(10 330)	(11 997)
Résultats non distribués		(8 681)	(3 829)
CAPITAUX PROPRES	7.	14 295	7 152
Emprunts et avances remboursables	9.	4 600	3 484
Provisions pour risques	8.	42	42
Dette de loyers IFRS 16 non courante	9.	1 532	1 487
Produits constatés d'avance			
Pensions et obligations similaires	8.	135	149
Passifs non courants		6 308	5 161
Emprunts bancaires et avances remboursables	9.	1 031	1 396
Dette de loyers IFRS 16 courante	9.	429	646
Provisions pour risques et charges			
Dettes sociales	10.	644	514
Dettes fiscales (hors I.S.)	10.	81	77
Fournisseurs et rattachés	10.	1 463	1 431
Produits constatés d'avance	10.	4 290	4 701
Dettes diverses			0
Passifs courants		7 938	8 765
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		28 541	21 078

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

État des flux de trésorerie

En milliers d'euros	31/12/2021 Normes IFRS	31/12/2020 Normes IFRS
RESULTAT NET	(8 681)	(3 829)
Dotations aux amortissements et provisions	941	1 037
Plus et moins values de cession	0	
Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	1 447	677
Autres produits et charges calculés		35
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier	(6 293)	(2 080)
Variation des stocks, clients et autres débiteurs	(617)	(39)
Variation des fournisseurs et autres créditeurs	(245)	4 813
VARIATION DU BFR LIE A L'ACTIVITE	(862)	4 773
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(7 156)	2 693
OPERATIONS D'INVESTISSEMENT		
Décaissement sur acquisition immobilisations incorporelles	(115)	(169)
Décaissement sur acquisition immobilisations corporelles	(306)	(162)
Encaissement sur cession d'immobilisations incorporelles et corporelles	423	
Décaissement sur variation immobilisations financières	(25)	(36)
Actions propres (contrat de liquidité)	14	35
Encaissement sur cession immobilisations financières	2	
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(7)	(332)
OPERATIONS DE FINANCEMENT		
Augmentation de capital ou apports	14 329	2 036
Paieement de la dette de loyers IFRS 16	(678)	(658)
Encaissements provenant d'emprunts	1 170	3 000
Remboursement d'emprunt	(423)	(186)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	14 398	4 191
VARIATION DE TRESORERIE	7 235	6 552
Incidences des variations de taux de change		
TRESORERIE A L'OUVERTURE	14 585	8 033
TRESORERIE A LA CLOTURE	21 819	14 585

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Tableau de variation des capitaux propres

En millier d'Euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes d'émission	Autres réserves	Résultats non distribués	Réserves au titre des gains/pertes actuariels	Total
31 décembre 2019	7 216 500	722	20 220	(7 155)	(5 504)	(30)	8 253
Augmentation de capital	484 815	48	1 987				2 036
Paielements fondés sur des actions				677			677
Dividendes							0
Report à nouveau				(5 504)	5 504		0
Actions propres				35			35
Résultat net de l'exercice					(3 829)		(3 829)
Gains et pertes actualisés						(22)	(22)
Reprise historique des contrats de location							0
Autres variations				3			3
31 décembre 2020	7 701 315	770	22 207	(11 945)	(3 829)	(52)	7 152
Augmentation de capital	2 032 227	203	14 125				14 329
Paielements fondés sur des actions				1 447			1 447
Dividendes							0
Report à nouveau				(3 829)	3 829		0
Actions propres				(14)			(14)
Résultat net de l'exercice					(8 681)		(8 681)
Gains et pertes actualisés						55	55
Autres variations			(4 000)	4 008			8
31 décembre 2021	9 733 542	973	32 333	(10 333)	(8 681)	3	14 295

Conformément à la norme, les frais d'augmentation de capital sont imputés sur la prime d'émission. Concernant le contrat de liquidité conclu en 2017, la part investie en actions propres est classée en capitaux propres pour 94 K €. La part restante a été classée en actifs financiers non courants pour 64 K€.

➤ Annexes aux comptes

Les montants sont exprimés en milliers d'euros sauf mention contraire.

Suite à la création au cours du premier semestre 2021 d'une filiale au Canada, Valbiotis Canada Inc., pour laquelle Valbiotis détient 100% du capital social et des droits de vote, il a été décidé par la Société de présenter des états financiers combinés selon les normes IFRS à partir du 31 décembre 2021.

Informations générales

Créée en février 2014, Valbiotis est une entreprise de Recherche et Développement engagée dans l'innovation scientifique, pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Elle développe des produits de nutrition santé à base, notamment, de plantes alimentaires et d'extraits végétaux qui permettent une approche multicible. Ces produits sont destinés en particulier à réduire des facteurs de risque de certaines maladies métaboliques (diabète de type 2, NASH) et cardiovasculaires, pour lesquelles les besoins médicaux sont insatisfaits, afin de retarder leur apparition, voire d'éviter qu'un état à risque n'évolue vers une pathologie.

Pour adresser ces populations à risque de développer des maladies métaboliques ou cardiovasculaires, la Société a fait le choix d'un statut réglementaire « alimentaire » et non pharmaceutique. Ce statut permet de positionner des produits non pas en traitement d'une pathologie, ce qui relèverait du statut médicament, mais en prévention de pathologies via la réduction de facteurs de risque chez des populations à risque. La communication d'un tel bénéfice santé est extrêmement réglementée et nécessite l'obtention d'allégation(s) de santé spécifique(s) délivrée(s) par la Commission Européenne après avis favorable de l'EFSA (European Food Safety Authority ou AESA - Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) pour l'Europe, et par la FDA (Food and Drug Administration) pour les États-Unis.

Ainsi, la Société a organisé ses travaux de Recherche et Développement en vue de solliciter, notamment, pour la plupart de ses produits :

Pour l'Europe, une allégation de santé propriétaire relative à la réduction d'un facteur de risque de maladie auprès de l'EFSA ;

Pour les États-Unis, une allégation de santé relative à la diminution d'un facteur de risque de maladie ou une allégation de santé relative directement à la réduction du risque de maladie, selon le niveau de preuves que la Société pourra apporter, auprès de la FDA ;

Concernant les autres zones géographiques du monde, les autorités de santé compétentes seront sollicitées en *ad hoc*.

Cette allégation permet de conférer au produit concerné un positionnement santé fort, nouveau, dans un contexte de besoins médicaux non satisfaits. La délivrance par les autorités de telles allégations relève d'un processus très strict et rigoureux qui requiert notamment la mise en œuvre d'études précliniques et d'études cliniques sur des populations cibles selon les mêmes standards que ceux exigés dans l'industrie pharmaceutique démontrant la sécurité et l'efficacité non équivoques du produit.

Ses produits de nutrition santé sont destinés à être concédés sous licence à des acteurs du monde de la santé.

La Société dispose de 3 sites de R&D en France : la chimie du végétal basée à La Rochelle, la Discovery et la recherche préclinique basée sur sa plateforme propriétaire à Riom (63). Concernant la recherche clinique, elle est intégrée au siège social situé à Périgny (17).

Le portefeuille de la Société compte à ce jour 4 programmes en phase de développement clinique pour lesquels elle détient une propriété intellectuelle solide (4 familles de brevets à l'échelle mondiale dont des brevets stratégiques aux États-Unis et en Europe) :

- **TOTUM•63**, pour la réduction du risque de diabète de type 2. TOTUM•63 s'est déjà révélé sûr et efficace chez des volontaires sains lors d'une étude clinique de Phase I/II. Les résultats d'une étude internationale de Phase II randomisée et contrôlée contre placebo ont montré que TOTUM•63 réduisait le taux de glycémie à jeun et à 2 heures, deux facteurs de risque de diabète de type 2, par rapport au placebo. Chez ces sujets, qui présentaient également une obésité abdominale, TOTUM•63 a aussi significativement réduit le poids corporel et le tour de taille. À la suite de ces résultats et avec l'accord des autorités, la Société a annoncé en juillet 2020 le lancement de l'étude pivot de Phase II/III, REVERSE-IT, menée sur 600 volontaires hyperglycémiques, ainsi que la première visite du premier patient. Les résultats de cette étude initialement attendus mi-2022 devraient être publiés au quatrième trimestre 2022 (comme annoncé par la Société en janvier 2022).

En complément, une étude exploratoire de mode d'action sera menée par l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF) de l'université Laval, au Québec. Cette étude portera sur 20 volontaires et explorera de nombreux paramètres mécanistiques de la physiopathologie du prédiabète et du diabète de type 2 ([communiqué de presse du 28 avril 2022](#)). Ces résultats devraient permettre le dépôt d'un dossier de demande d'allégation santé auprès des autorités.

En février 2020, la Société a signé un partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation de TOTUM•63. Ce partenariat garantit le financement des dernières phases de développement de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. Cet accord comprend un paiement initial de 5 millions de francs suisses, des paiements d'étapes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses et des royalties progressives sur les ventes nettes. La Société a déjà reçu à ce jour 8 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science. L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63 par la

Société, constituant une source de revenus supplémentaires. Enfin, la commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé.

- **TOTUM•070**, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. L'étude clinique de Phase I/II achevée à la fin du premier semestre 2018 a démontré la sécurité et la tolérance de TOTUM•070 et a établi le LDL-cholestérol comme critère principal du développement clinique de Phase II. L'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART, a débuté en février 2021, pour des résultats attendus au second trimestre 2022, le dernier patient dans l'étude ayant été recruté.

Parallèlement, l'étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, a été menée en ouvert sur 10 volontaires, et a livré des résultats positifs le 29 mars 2022. Elle combinait évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines.

- **TOTUM•854**, destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Après la présentation des données précliniques positives au congrès annuel de l'ESH-ISH en avril 2021, la Société a annoncé l'accélération du développement clinique avec 3 études :
 - une étude de Phase II/III, INSIGHT, pivotale internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 3,7 g/jour sur 400 volontaires dont la fin du recrutement est attendue au premier semestre 2023 ;
 - une étude de Phase II/III, INSIGHT 2, internationale multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo avec une dose de 2,6 g/jour menée parallèlement sur 400 volontaires avec une fin de recrutement attendue au premier semestre 2023 ;
 - une troisième étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•854, afin de caractériser ses métabolites et d'identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines, menée en France sur 10 volontaires.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation santé complet.

- **TOTUM•448**, quatrième substance active du portefeuille de Valbiotis, est développée pour répondre aux besoins non satisfaits dans la prise en charge des atteintes métaboliques du foie : la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcooliques (NAFL et NASH). Le plan de développement a été actualisé pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails de ce plan de développement seront annoncés ultérieurement.

TOTUM•854 et **TOTUM•448**, comme mentionné dans les communiqués de presse du 05 février et du 16 avril 2020, sont des substances actives issues du programme de recherche VAL-63 dont est également issu **TOTUM•63**. Ces deux substances actives ont été optimisées afin de cibler au mieux leurs applications respectives. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche préclinique et de première preuve de concept clinique. Elles prennent donc le relais des deux applications de TOTUM•63 initialement prévues dans l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Valbiotis est entrée en bourse en juin 2017. La Société est cotée sur le marché Euronext Growth à Paris (ex Alternext Paris) (Code ISIN : FR0013254851, code mnémonique Euronext Growth : ALVAL). Située à Périgny, proche de La Rochelle, Valbiotis a ouvert un établissement secondaire à Clermont-Ferrand début 2016, transféré à Riom fin 2017. Par ailleurs, la Société dispose depuis le 10 juin 2021 d'une filiale implantée au Québec (Canada) au sein de l'INAF (Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels) de l'université Laval.

À ce jour, aucun produit développé par la Société n'est commercialisé.

Adresse du siège social : ZI des Quatre Chevaliers – 12F rue Paul Vatine – 17180 Périgny.

Contexte de publication

La société Valbiotis établit des comptes sociaux en application des normes comptables françaises et du Plan Comptable Général. Les années passées, la Société a établi, en plus de ses comptes annuels préparés selon les normes comptables françaises, des comptes sociaux établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (« IFRS ») préparés sur une base volontaire.

L'objectif est de pouvoir présenter des données comptables et financières comparables avec la majeure partie des sociétés de son secteur d'activité, et notamment celles qui sont cotées.

Ces comptes combinés en principes IFRS sont établis aux seules fins du présent rapport financier et ne viennent pas en substitution des comptes légaux en principes comptables français.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère ne pas être confrontée à un risque de liquidité à court terme compte tenu notamment :

- De sa trésorerie disponible au 31 décembre 2021 s'élevant à 21 819 K € ;
- De ses dépenses opérationnelles liées à son plan de développement en cours ;
- De l'échéancier de sa dette financière actuelle.

L'horizon de fin de trésorerie est estimé, par la Société, au cours du premier semestre 2024.

Faits marquants de l'exercice 2021

Au cours de cet exercice, la Société a avancé sur tous les fronts avec la poursuite du développement de TOTUM•63 sur le prédiabète, le lancement et la fin de recrutement de l'étude de Phase II pour TOTUM•070 sur le LDL-cholestérol et l'annonce de nouveaux résultats précliniques probants, les avancées précliniques sur TOTUM•854 sur l'hypertension artérielle et l'annonce et l'initiation du développement clinique, la consolidation de la visibilité financière de la Société avec l'augmentation de capital par placement privé de 15 M € en avril 2021, la poursuite de la structuration de la Société avec la certification ISO 9001 et le recrutement de Monsieur Sébastien BESSY en tant que Directeur des Opérations Marketing et Commerciales.

TOTUM•63 : poursuite du développement pour la prise en charge du prédiabète en collaboration avec Nestlé Health Science

- Poursuite de la dernière phase de développement clinique de TOTUM•63

En avril 2020 et à la suite de l'accord signé avec Nestlé Health Science, la Société a annoncé le lancement de la dernière phase de développement clinique de TOTUM•63. Cette dernière étude clinique (REVERSE-IT) a été conçue avec les équipes de Nestlé Health Science et est intégralement financée par le partenariat.

L'objectif principal de cette étude est de confirmer les résultats positifs de Phase II sur la glycémie à jeun, facteur de risque bien établi du diabète de type 2, en vue d'obtenir des allégations santé fortes. REVERSE-IT s'est poursuivie au cours de l'exercice 2021, le recrutement est en cours. L'étude est réalisée dans plus de 50 centres cliniques à l'international. En janvier 2022, la Société a annoncé une fin de recrutement prévu au cours du deuxième trimestre 2022 pour des résultats attendus au quatrième trimestre 2022 (initialement prévus mi-2022).

- Lancement de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF de l'Université Laval à Québec

En juin 2021, la Société a annoncé la réalisation de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF (Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels) de l'Université Laval à Québec, en partenariat avec Nestlé Health Science.

Cette étude clinique a été co-conçue par les équipes de Valbiotis, les experts de l'INAF et ceux de Nestlé Health Science, dans le cadre du partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science. L'étude explorera le mode d'action de TOTUM•63 chez l'Homme et fournira des données additionnelles pour appuyer la communication scientifique et accompagner la commercialisation de cette substance active sur le marché du prédiabète.

Cette étude, destinée à renforcer la valeur scientifique et commerciale de TOTUM•63, figure dans le plan de développement établi avec Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique global sur TOTUM•63. Elle fera l'objet de paiements d'étapes, dédiés notamment à son financement. Pour soutenir cette collaboration scientifique et le développement d'activités de R&D de Valbiotis en Amérique du Nord, la Société a annoncé également l'ouverture d'une filiale qui accueille depuis septembre 2021 une salariée à temps plein chargée de la coordination scientifique. Le projet de recherche mené dans le cadre de cette collaboration sera éligible au Programme de la recherche scientifique et du développement expérimental (RS&DE) canadien (système équivalent au CIR en France).

- Obtention du brevet en Chine, vaste marché potentiel pour la prévention du diabète de type 2 et des maladies métaboliques

En mai 2021, la Société a annoncé l'obtention du brevet pour sa substance active TOTUM•63 en Chine. Ce brevet octroie une large protection sur la composition et l'utilisation de TOTUM•63 pour la prévention du diabète de type 2 et des maladies métaboliques, accordée par l'Administration Nationale Chinoise de la Propriété Intellectuelle. Valbiotis concrétise ainsi sa stratégie de protection globale, avec le brevet TOTUM•63 désormais acquis dans près de 50 pays incluant l'Europe, les États-Unis et la Chine, en vue de la commercialisation mondiale en partenariat avec Nestlé Health Science.

- Premières publications d'articles scientifiques dans trois revues internationales

En juin 2021, la Société a annoncé la publication des premiers articles scientifiques sur TOTUM•63 dans trois revues internationales, décrivant son mécanisme d'action. Les articles scientifiques, présentant des résultats précliniques et cliniques de Phase I/II de TOTUM•63, ont été acceptés et

publiés dans trois revues internationales à comité de lecture : *l'American Journal of Physiology – Endocrinology and metabolism*, *l'International Journal of Obesity et Nutrients*.

Ces premières publications constituent une validation par la communauté scientifique des travaux réalisés dans le cadre du programme de R&D de TOTUM•63 depuis sa genèse en 2014. Elles sont les premières d'une série de plusieurs publications prévues sur cette substance active. Ces articles scientifiques sont publiés en concertation avec Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique global, pour aider la communauté scientifique à mieux comprendre le mécanisme d'action de TOTUM•63, pour préparer la communication scientifique et la commercialisation de cette substance active sur le marché du prédiabète.

La poursuite du développement des autres produits du portefeuille.

La Société compte à ce jour trois autres programmes tous en phase de développement clinique :

- TOTUM•070, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire

TOTUM•070 est une substance active innovante issue d'extraits de plantes alimentaires, sans phytostérols ni levure rouge de riz, développé pour agir sur le métabolisme des lipides chez les personnes hypercholestérolémiques. L'objectif de la substance active TOTUM•070 est de répondre aux différents besoins posés par la problématique de la dyslipidémie légère à modérée qui représente un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

En février 2021, la Société a été autorisée à lancer l'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART. Cette étude clinique randomisée, en double-aveugle contre placebo, inclut 120 personnes présentant une hypercholestérolémie-LDL légère à modérée non traitée. Son critère principal est la réduction du taux sanguin de LDL-cholestérol facteur de risque cardiovasculaire. Ce même mois de février, la Société a annoncé la Première Visite du Premier Patient dans cette étude clinique. En septembre 2021, la Société a annoncé la fin du recrutement de l'étude clinique et la divulgation des résultats de l'étude au cours du deuxième trimestre 2022.

Le 29 mars 2022, la Société a également annoncé, les résultats positifs de l'étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, menée en ouvert sur 10 volontaires. Elle combinait évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines.

En novembre 2021, la Société a présenté des résultats précliniques positifs au congrès annuel de l'American Heart Association (AHA), principale société savante américaine dans le domaine cardiovasculaire. Ces résultats sont issus de deux études approfondies réalisées conjointement par la plateforme préclinique de Valbiotis et l'université de Leiden (Pays-Bas). Ces résultats montrent une réduction dose-dépendante de 38 à 47 % du « mauvais »⁷⁹ cholestérol (dont le LDL-cholestérol) par TOTUM•070, ainsi qu'une réduction du cholestérol total et des triglycérides sanguins, dans deux modèles *in vivo* prédictifs de la physiologie humaine. Ces études ont également apporté de premières données en faveur d'un mode d'action multicible de TOTUM•070, avec des effets dévoilés sur l'intestin et le foie, impliquant le métabolisme des lipides et l'inflammation. Ces résultats sont très prometteurs pour le développement clinique de TOTUM•070.

Ce programme de développement clinique et préclinique fournira en 2022 des données complètes pour positionner TOTUM•070 comme une innovation de rupture sur le marché de la prévention du risque cardiovasculaire.

⁷⁹ Le « mauvais » cholestérol est la fraction non-HDL du cholestérol. Il regroupe les lipoprotéines à ApoB, soit le VLDL et le LDL-cholestérol.

- TOTUM•854, destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication hypertension artérielle comme annoncé dans le rapport financier annuel 2019 déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•854, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•854 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique.

En mars 2021, la Société a annoncé qu'elle avait été sélectionnée pour présenter des résultats de TOTUM•854 au congrès annuel de l'European Society of Hypertension (ESH) et de l'International Society of Hypertension (ISH) en avril 2021. Ces résultats précliniques sont issus des travaux réalisés dans le cadre du partenariat académique avec le Laboratoire de Pharm-Ecologie Cardiovasculaire (LAPEC) de l'université d'Avignon ainsi qu'au sein de la plateforme de R&D de Riom. En avril 2021, la Société a donc dévoilé ses résultats précliniques positifs de TOTUM•854 dans la prévention de l'hypertension artérielle au congrès annuel de l'ESH - ISH. Ces résultats, obtenus in vivo sur des modèles prédictifs de l'hypertension humaine, ont montré que TOTUM•854 prévient efficacement l'hypertension artérielle.

Valbiotis a également annoncé l'accélération du développement de TOTUM•854 avec le lancement, notamment, de deux études cliniques de Phase II/III pour une demande d'allégation de santé. Ces études cliniques seront internationales, multicentriques, randomisées et contrôlées contre placebo dans une population présentant une élévation légère à modérée de la pression artérielle.

En décembre 2021, la Société a annoncé avoir soumis aux autorités compétentes trois protocoles cliniques pour TOTUM•854 dans la réduction de la pression artérielle :

- L'étude clinique INSIGHT, étude de Phase II/III internationale, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo sera menée avec une dose de 3,7 g/jour de TOTUM•854 sur 400 volontaires. La fin de recrutement est prévue au premier semestre 2023 ;
- L'étude clinique INSIGHT 2, étude de Phase II/III internationale, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo sera menée avec une dose de 2,6 g/jour de TOTUM•854 sur 400 volontaires. La fin de recrutement est prévue au premier semestre 2023 ;
- Une étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action pour caractériser ses métabolites et identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines menée en France sur 10 volontaires. Les résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation complet. Cette accélération permettrait une commercialisation dès les résultats de la Phase II/III par un acteur majeur de la santé, soit jusqu'à 3 ans d'avance par rapport au plan initial, sur un marché de l'hypertension artérielle légère à modérée aux États-Unis et dans les principaux pays européens estimé à 1,15 milliard d'euros (étude menée en 2020 par le cabinet AEC).

- TOTUM•448 pour la réduction de la stéatose hépatique/NAFL (état à risque de développer une NASH)

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication stéatose hépatique, comme annoncé dans le rapport financier annuel 2019 déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•448, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•448 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique. Une étude de Phase II devait être initiée au cours du second semestre 2021. En janvier 2022, la Société

a actualisé le plan de développement de ce produit pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails du plan de développement seront annoncés par la Société ultérieurement.

- Consolidation du développement de solutions de santé naturelles innovantes avec l'exploration de micro-algues produites en Nouvelle-Calédonie

En septembre 2021, la Société a annoncé la consolidation de son développement de solutions de santé naturelles innovantes, en intégrant l'exploration de micro-algues produites en Nouvelle-Calédonie, au travers d'un accord exclusif avec l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER. Ce programme doit permettre de valoriser une banque de souches à fort potentiel sélectionnées par l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER depuis 2013 en Nouvelle-Calédonie dans le cadre du projet de recherche conjoint « AMICAL ». Une souche de micro-algues a déjà été sélectionnée, dont la montée en échelle et la production seront assurées en Nouvelle-Calédonie en bassins extérieurs (raceways). Valbiotis possèdera des droits d'exploitation exclusifs et mondiaux dans le domaine de la santé⁸⁰. Ce co-développement, à fort potentiel et cohérent avec l'expertise du végétal de Valbiotis, est financé à parts égales dans le respect du protocole de Nagoya et n'a pas d'impact sur l'horizon de trésorerie de Valbiotis.

Développements financiers

Le 15 avril 2021, La Société a annoncé le très large succès de son augmentation de capital par placement privé. Le montant de l'augmentation de capital s'élève à 15 millions d'euros, contre environ 12 millions d'euros initialement prévus. Cette augmentation de capital a donné lieu à la création de 1 930 000 actions nouvelles au prix unitaire de 7,80 euros, prime d'émission incluse, soit 0,10 euro de valeur nominale et 7,70 euros de prime d'émission, pour un montant total brut de 15 054 000 euros, représentant 25 % du capital social de Valbiotis avant l'augmentation de capital soit un taux de dilution global de 20%.

Le produit net de l'augmentation de capital est destiné principalement au financement de l'accélération du développement de TOTUM•854 (prévention de l'hypertension artérielle), avec le lancement dès la fin de cette année de trois études cliniques. L'augmentation de capital contribuera également à rallonger l'horizon de financement de Valbiotis et à lui permettre d'atteindre les prochaines étapes de création de valeur de ses différents produits :

- Financement des travaux de recherche préclinique sur les autres produits du portefeuille ;
- Renforcement des équipes notamment cliniques et supply chain en vue de la future commercialisation de TOTUM•63 dans le prédiabète par Nestlé Health Science ;
- Financement des coûts généraux de la Société jusqu'au premier semestre 2024.

En mai 2021, la Société a annoncé le renouvellement du soutien à l'innovation de Bpifrance pour un montant total de 1,25 million d'euros à travers un prêt innovation Recherche et Développement de 750 000 euros et un prêt amorçage investissement de 500 000 euros.

⁸⁰ Le domaine d'exploitation est défini comme suit : « Nutraceutique, médicaments et dispositifs médicaux en santé humaine et animale dans le cadre strict de la prévention et du traitement des maladies métaboliques suivantes : diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, surpoids, obésité, NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease).

Poursuite de la structuration de la Société et renforcement des équipes

En mars 2021, la Société a annoncé l'obtention de la certification ISO 9001 pour ses activités de « *Conception, développement et maîtrise de la production de solutions de prévention et de lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires* ». La norme ISO 9001 : 2015 « Système de Management de la Qualité » est internationalement reconnue et définit des exigences organisationnelles visant à améliorer la qualité, la performance et la satisfaction client. Cette démarche de certification permet de garantir et démontrer à tous les partenaires la maîtrise de l'ensemble des activités de Discovery, de Recherche préclinique, de Recherche clinique, de la production, ainsi que de la gestion de la qualité des produits.

En juin 2021, la Société a annoncé la nomination de Monsieur Sébastien BESSY, expert international en Consumer Healthcare, au poste de Directeur des Opérations Marketing et Commerciales. Précédemment Vice-Président Global Strategic Operations Consumer Healthcare au sein d'Ipsen, il possède plus de 20 années d'expérience en stratégie marketing internationale, en stratégie commerciale, en stratégie de portefeuille et en business development. Il sera responsable du déploiement global et de la coordination de la stratégie internationale liée au développement marketing et commercial de Valbiotis. Par ailleurs, Sébastien BESSY, étant membre du Conseil d'Orientation Stratégique puis du Conseil de Surveillance de Valbiotis depuis 2014, deviendra membre du Directoire à compter de sa prise de fonction. Cette nomination intervient à une période clé dans l'accélération de la croissance de Valbiotis avec déjà quatre substances actives en phase clinique.

Comme annoncé lors de l'augmentation de capital d'avril 2021, la Société a continué à renforcer ses équipes, notamment cliniques. Elle compte au 31 décembre 2021, 43 collaborateurs contre 36 en décembre 2020.

Application des Normes internationales d'information financière (IFRS) nouvelles et révisées

Les états financiers de la Société sont présentés conformément aux normes comptables internationales publiées par l'IASB (International Accounting Standard Board) et adoptées par l'Union européenne en application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002. Ces normes comprennent les IFRS (International Financial Reporting Standards) et les IAS (International Accounting Standards), ainsi que les interprétations de l'IFRS IC (IFRS Interpretation Committee), telles qu'adoptées dans l'Union européenne, applicables de manière obligatoire à compter du 1er août 2016 et consultables sur le site Internet de la Commission européenne, disponibles sur :

http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm).

Normes, amendements et interprétations d'application non obligatoires à compter du 1er Janvier 2021

Nouveaux textes adoptés par l'Union Européenne et non appliqués par anticipation par le Groupe :

- Amendements à IAS 16 : Immobilisations corporelles – Produits générés avant l'utilisation prévue, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022
- Amendements à IAS 37 : Coûts à prendre en compte pour déterminer si un contrat est déficitaire, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022
- Amendements à IFRS 3 : Mise à jour de la référence au Cadre conceptuel, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022
- Améliorations annuelles (cycle 2018 – 2020) : Processus annuel d'amélioration des normes, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022
- IFRS 17 et amendements : Contrats d'assurance, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2023

Nouvelles normes et interprétations d'application obligatoire en 2021

Nouveaux textes d'application obligatoires au 1^{er} janvier 2021 :

- Amendements à IFRS 4 : Contrats d'assurance – Exemption provisoire d'application d'IFRS 9 ;
- Amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 7, IFRS 4 et IFRS 16 : Réforme des taux d'intérêt de référence.

Le groupe considère qu'aucune nouvelle norme IFRS ou interprétation devant être appliquées aux exercices ouverts à compter du 01/01/2021 n'a d'incidence sur les informations à fournir sur les montants présentés dans les états financiers.

Nouveau texte d'application obligatoire au 1^{er} avril 2021

- Amendements à IFRS 16 : Allègements de loyer liés à la Covid-19 au-delà du 30 juin 2021.

Le Groupe n'ayant pas bénéficié d'allègements de loyer liés à la Covid-19, il n'a donc pas appliqué la simplification pratique offerte par cet amendement.

Interprétations

- Décision d'agenda de l'IFRIC relative aux coûts de configuration et personnalisation d'un contrat de type SaaS pour un logiciel (IAS 38) – Avril 2021.

Le Groupe n'est pas concerné par cette décision sur l'exercice 2021.

Nouveaux textes adoptés par l'Union Européenne et non appliqués par anticipation par le Groupe

- Amendements à IAS 16 : Immobilisations corporelles – Produits générés avant l'utilisation prévue, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022 ;
- Amendements à IAS 37 : Coûts à prendre en compte pour déterminer si un contrat est déficitaire, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022 ;
- Amendements à IFRS 3 : Mise à jour de la référence au Cadre conceptuel, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022 ;
- Améliorations annuelles (cycle 2018 – 2020) : Processus annuel d'amélioration des normes, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2022 ;
- IFRS 17 et amendements : Contrats d'assurance, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2023.

Normes et interprétations publiées par l'IASB, non adoptées par l'union Européenne et non obligatoires pour l'exercice 2021

Les normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB et non encore adoptés par l'UE sont listés ci-après :

- Amendements à IAS 1 : Classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants – Report de la date d'entrée en vigueur ;
- Amendements à IAS 1 : Présentation des états financiers – Practice Statement 2 « Disclosure of Accounting Policies » ;
- Amendements à IAS 8 : Définition des estimations comptables ;

Amendements à IAS 12 : Impôt différé rattaché à des actifs et des passifs issus d'une même transaction.

Principales méthodes comptables

Base d'établissement

Les états financiers ont été préparés selon la méthode du coût historique, sauf en ce qui concerne certains biens et instruments financiers qui ont été évalués à leur juste valeur à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, comme l'expliquent les méthodes comptables ci-dessous. Le coût historique est généralement évalué pour le montant de trésorerie ou d'équivalents de trésorerie payé ou sur la juste valeur de la contrepartie donnée en échange des actifs à la date d'acquisition.

La juste valeur est définie comme étant le prix qui serait reçu pour la vente d'un actif ou payé pour le transfert d'un actif ou d'un passif lors d'une transaction normale entre des intervenants du marché à la date d'évaluation dans les conditions actuelles du marché, que ce prix soit directement observable ou estimé selon une autre technique d'évaluation. Lorsqu'il estime la juste valeur d'un actif ou d'un passif, la Société prend en compte les caractéristiques de l'actif ou du passif tel que feraient les intervenants du marché pour fixer le prix de l'actif ou du passif à la date d'évaluation.

Les principales méthodes comptables sont présentées ci-après.

Comptabilisation des produits des activités ordinaires

➤ Chiffre d'affaires

En l'état de développement de la Société, le chiffre d'affaires du Groupe résulte essentiellement d'un contrat de partenariat avec la société Nestlé Health Science.

Le contrat prévoit que la Société Valbiotis accorde à la société Nestlé Health Science les droits commerciaux exclusifs et mondiaux d'utiliser la composition brevetée TOTUM•63 sur le marché du prédiabète et du diabète de type 2.

En contrepartie de ces droits, la Société Nestlé Health Science s'acquitte :

- D'un paiement initial de 5 millions de francs suisses ; ce paiement initial, acquis dès la date de signature du contrat est considéré comme faisant partie du prix de la prestation et est, à ce titre, étalé sur la durée du contrat du 3 février 2020 au 20 octobre 2035.
- Des paiements d'étapes liés au développement et aux ventes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses ; ces paiements d'étapes sont comptabilisés dès la date de validation de l'étape, dans la mesure où ils rémunèrent la prestation des services rendus jusqu'à cette date.
- Des royalties progressives sur les ventes nettes ; ces royalties sont comptabilisées en chiffre d'affaires en fonction des ventes réalisées.

L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63. Les revenus provenant de la vente de ces produits sont comptabilisés au fur et à mesure des ventes.

➤ Autres produits de l'activité

- Subventions

Les subventions publiques ne sont pas comptabilisées tant qu'il n'existe pas une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions et que les subventions seront reçues.

Les subventions publiques doivent être comptabilisées en résultat net sur une base systématique sur les périodes au titre desquelles la Société comptabilise en charges les coûts liés que les subventions sont censées compenser. Plus précisément, les subventions publiques dont la condition principale est

que la Société doit acheter, construire ou acquérir par tout autre moyen des actifs non courants sont comptabilisées en produits différés à l'état de la situation financière et portées en résultat net sur une base systématique et rationnelle sur la durée d'utilité de l'actif connexe.

Les subventions publiques à recevoir qui prennent le caractère d'une créance, soit en compensation de charges ou de pertes déjà engagées, soit pour apporter un soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, sont comptabilisées en résultat net dans la période au cours de laquelle la créance devient acquise.

Un prêt non remboursable sous conditions est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes et évalué au coût amorti. La différence entre l'évaluation au coût amorti du prêt et sa valeur nominale est comptabilisée en produits de subventions et étalée sur la durée du projet financé.

- *Crédit Impôt recherche*

Des crédits d'impôts 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 des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005 au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt recherche (CIR) 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. Ces financements sont comptabilisés en « Autres produits de l'activité » sur l'exercice qui a enregistré les charges ou dépenses correspondantes.

Autres produits opérationnels et autres charges opérationnelles

Il s'agit de produits ou charges en nombre très limité, inhabituels, anormaux et peu fréquents - de montant significatif - que la Société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante et permettre au lecteur des comptes de disposer d'éléments utiles dans une approche prévisionnelle des résultats, ceci conformément au principe de pertinence de l'information du « Conceptual Framework ».

Information sectorielle

La société Valbiotis n'a pas identifié de secteurs d'activités pour son suivi opérationnel.

Coûts des prestations de retraite et des indemnités de cessation d'emploi

Les cotisations versées en vertu des régimes de retraite à cotisations définies sont comptabilisées comme une charge lorsque les employés ont rendu les services leur donnant droits à ces cotisations. En ce qui concerne les régimes de retraite à prestations définies, le coût des prestations est déterminé au moyen de la méthode des unités de crédits projetées et des évaluations actuarielles sont effectuées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière.

Cette méthode consiste à :

- Évaluer les flux futurs probables en se basant sur les hypothèses d'évolution des rémunérations, des droits exigibles au moment de départ à la retraite et les probabilités de présence dans l'entreprise ;

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

- Actualiser ces flux à la date d'évaluation afin d'obtenir la valeur actuelle probable des flux futurs (VAP) ;
- Proratiser la valeur comptable actuelle probable des flux futurs afin d'obtenir la dette actuarielle (Valeur actualisée de l'obligation). Le calcul est effectué salarié par salarié. L'engagement total de l'entreprise correspond à la somme des engagements individuels.

Les principales hypothèses retenues dans le calcul des engagements à la retraite sont les suivants :

- Variables économiques :
 - o Taux actualisation : 1,04 %
 - o Revalorisation des salaires : 2 %
 - o Charges sociales patronales : 35 % pour les cadres et 28% pour les non cadres
 - o Contribution employeur : 35 % pour les cadres et 28% pour les non cadres
 - o Obligations définies par la convention collective Pharmacie, Produits Pharmaceutiques, Parapharmaceutiques, etc.
- Variables démographiques :
 - o Taux de rotation du personnel : faible pour les cadres et faible pour les non cadres
 - o Tables de mortalité : INSEE 2018
 - o Ventilation des départs volontaires en retraite : 100 %

Les réévaluations, comprenant les écarts actuariels, l'effet des modifications du plafond de l'actif (le cas échéant) et le rendement des actifs du régime (en excluant les intérêts), sont comptabilisés immédiatement dans l'état de la situation financière et un débit ou un crédit est porté dans les autres éléments du résultat global au cours de l'exercice où elles surviennent. Les écarts actuariels portés dans les autres éléments du résultat global sont comptabilisés immédiatement dans les résultats non distribués et ne seront pas reclassés en résultat net. Le coût des services passés est comptabilisé en résultat net dans la période au cours de laquelle survient une modification du régime. Le calcul des intérêts nets se fait en multipliant le passif net au titre des prestations définies au début de la période par le taux d'actualisation. Les coûts des prestations définies sont classés dans les catégories suivantes :

- coût des services (coût des services rendus au cours de la période, coût des services passés ainsi que profits et pertes découlant de réductions et de liquidations) ;
- intérêts nets (produits ou charges) ;
- réévaluations.

Un passif au titre des indemnités de cessation d'emploi est comptabilisé à la première des dates suivantes : la date où l'entité ne peut plus retirer son offre d'indemnités et la date où elle comptabilise les coûts d'une restructuration à cet égard.

La Société a comptabilisé une provision pour engagement de retraite d'un montant de 135 K € à fin décembre 2021, la provision était de 149 K € au 31 décembre 2021.

Paiement fondé sur des actions

La Société a octroyé des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts créateurs d'entreprise (BSCPE) à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société, dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires. À cette date, les BSA et BSPCE en circulation attribués et non annulés, qu'ils soient exerçables ou non encore exerçables, donnent droit à la souscription au minimum de 1 028 752 actions de la Société au 31 décembre 2021 contre 746 859 actions en 2020. Les 6 plans identifiés sont donc concernés. Ne sont repris ci-dessous que les plans non caducs, et pouvant donner lieu à des droits futurs.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Conditions d'exercice des BSA 2017-1, BSA 2017-2, et BSA 2017-3 :

- Suite à la 28^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 7 mars 2017, le Directoire a décidé le 26 octobre 2017 de faire usage de sa délégation et a émis 72 941 BSA₂₀₁₇ répartis en 3 tranches distinctes ;
- Période de souscription : 7 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 7 ans ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

Conditions d'exercice des BSPCE2017 Ordinaires et BSPCE2017 Performance :

- Suite à la 31^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 7 mars 2017, le Directoire a décidé le 31 mai 2018 de faire usage de sa délégation et a émis 109 412 BSPCE₂₀₁₇ ;
- Période de souscription : 10 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 10 ans ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

Conditions d'exercice des BSA 2018-1, BSA 2018-2, et BSA 2018-3 :

- Suite à la 12^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 15 mai 2018, le Directoire a décidé le 19 avril 2019 complété par le Directoire du 24 juillet 2019 de faire usage de sa délégation et a émis 83 054 BSA₂₀₁₈ répartis en 3 tranches distinctes ;
- Période de souscription : 7 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 7 ans ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

Conditions d'exercice des BSPCE2018 :

- Suite à la 13^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 15 mai 2018, le Directoire a décidé le 19 avril 2019 de faire usage de sa délégation et a émis 124 580 BSPCE₂₀₁₈ répartis en 3 tranches distinctes ;
- Période de souscription : 10 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 10 ans ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

Conditions d'exercice des BSPCE2019 :

- Suite à la 9^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 18 mars 2019, le Directoire a décidé le 19 mars 2020 de faire usage de sa délégation et a émis 360 825 BSPCE₂₀₁₉ ;
- Période de souscription : 10 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 10 ans ;
- Prix d'exercice d'un bon : 2,58 € ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Conditions d'exercice des BCPCE2020 :

- Suite à la 20^{ème} résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 28 mai 2020, le Directoire a décidé le 26 janvier 2021 de faire usage de sa délégation et a émis 388 813 BSPCE₂₀₂₀ ;
- Période de souscription : 10 ans ;
- Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire ;
- Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 10 ans ;
- Prix d'exercice d'un bon 6,53 € ;
- Conditions d'exercice : les bons sont libérés intégralement à la souscription.

Les principales caractéristiques des accords de paiement fondés sur des actions en vigueur au cours de l'exercice considéré sont les suivantes :

Séries d'options	Nombre de bons	Date d'attribution	Date d'échéance	Prix de souscription des bons	Juste valeur à la date d'attribution
BSA Partenaires	287	19/11/2014	19/11/2021	0,10 €	62,82 €
BSA Cos	326	10/03/2016	10/03/2021	1,00 €	56,47 €
BSA 2017-1	36 471	26/10/2017	25/10/2024	0,50 €	3,15 €
BSA 2017-2	31 607	26/10/2017	25/10/2024	0,50 €	3,15 €
BSA 2017-3	4 863	26/10/2017	25/10/2024	0,50 €	3,15 €
BSPCE 2017 Ordinaires	42 987	31/05/2018	31/05/2028	- €	3,78 €
BSPCE 2017 Performances	42 987	31/05/2018	31/05/2028	- €	3,78 €
BSA 2018-1 *	27 684	19/04/2019	19/04/2026	0,50 €	1,26 €
BSA 2018-2 *	27 685	19/04/2019	19/04/2026	0,50 €	1,26 €
BSA 2018-3 *	27 685	19/04/2019	19/04/2026	0,50 €	1,26 €
BSPCE 2017 Ordinaires	11 719	19/04/2019	19/04/2029	- €	1,56 €
BSPCE 2017 Performances	11 719	19/04/2019	19/04/2029	- €	1,56 €
BSPCE 2018	124 580	19/04/2019	19/04/2029	- €	1,60 €
BSPCE 2018	25 146	19/03/2020	19/03/2030	- €	1,96 €
BSPCE 2019	360 825	19/03/2020	19/03/2030	- €	1,86 €
BSPCE 2020	388 813	26/01/2021	26/01/2031	- €	4,28 €

* Au cours du 2eme semestre 2019 Valbiotis n'a pas attribué de nouveaux BSA ou BSPCE. Cependant, en date du 24 juillet 2019, le Directoire a modifié les conditions d'attributions des 84 053 BSA attribués en Avril 2019. Cette modification, ratifiée par décision de la masse en date du 14 octobre, a porté sur l'augmentation du prix de souscription pour le porter de 34 à 50 centimes d'euro.

Le total des bons exerçables s'établit à 751 470 au 31 décembre 2021 contre 444 189 actions au 31 décembre 2020.

La norme IFRS 2 "Paiement fondé sur des actions" impose la comptabilisation d'une charge pour tous les paiements fondés sur des actions, comme des avantages consentis aux salariés, aux administrateurs de la Société, comme à des tiers, dans le cadre de plans d'options de souscription ou d'achat d'actions et de distribution d'actions gratuites, en contrepartie du compte de réserve dans les capitaux propres pour les transactions dénouées par remise d'actions.

La charge est évaluée à sa juste valeur à la date d'attribution selon la méthode binomiale qui permet de modéliser un exercice anticipé des options et d'intégrer des paiements de dividende à date fixe.

Sur l'exercice 2021, la charge comptabilisée s'élève à 1 447 K €.

Imposition

La charge d'impôt sur le résultat représente la somme de l'impôt exigible à payer et de l'impôt différé.

- *Impôt exigible*

L'impôt exigible à payer est fondé sur le bénéfice imposable de l'exercice. Le bénéfice imposable diffère du « résultat avant impôt » comptabilisé dans l'état du résultat net en raison d'éléments de produits et de charges qui sont imposables ou déductibles au cours d'autres exercices de même que des éléments qui ne sont jamais imposables ni déductibles.

- *Impôt différé*

L'impôt différé est déterminé en fonction des différences temporelles entre les valeurs comptables des actifs et des passifs dans les états financiers et les valeurs fiscales correspondantes utilisées dans le calcul du bénéfice imposable. En général, des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires imposables. Des actifs d'impôt différé sont généralement comptabilisés pour toutes les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable, sur lequel ces différences temporaires déductibles pourront être imputées, sera disponible. La valeur comptable des actifs d'impôt différé est revue à la fin de chaque période de présentation de l'information financière et elle est réduite s'il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre le recouvrement de la totalité ou d'une partie de l'actif.

Les passifs et les actifs d'impôt différé sont évalués aux taux d'imposition dont l'application est attendue dans la période au cours de laquelle l'actif sera réalisé ou le passif réglé, en fonction des taux d'imposition (et des lois fiscales) qui sont adoptés ou quasi-adoptés à la fin de la période de présentation de l'information financière.

L'évaluation des passifs et des actifs d'impôt différé reflète les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont la Société s'attend, à la fin de la période de présentation de l'information financière, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et de ses passifs.

Immobilisations incorporelles

- *Immobilisations incorporelles acquises séparément*

Les immobilisations incorporelles à durée d'utilité déterminée qui sont acquises séparément sont comptabilisées au coût, moins le cumul des amortissements et le cumul des pertes de valeur.

L'amortissement est comptabilisé selon le mode linéaire sur la durée d'utilité suivante :

- Concessions, licences et logiciels : 1 à 3 ans. Les durées d'utilité estimées et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective. Les immobilisations incorporelles à durée d'utilité indéterminée qui sont acquises séparément sont comptabilisées au coût, moins le cumul des pertes de valeur.
- Brevets : les frais de brevets sont immobilisés et seront amortis à partir de la date d'exploitation du brevet jusqu'à la fin de la date effective d'utilisation du dit brevet.

- *Immobilisations incorporelles générées en interne – frais de recherche et développement*

Les dépenses liées aux activités de recherche sont comptabilisées en charges dans la période au cours de laquelle elles sont engagées.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Une immobilisation incorporelle générée en interne résultant du développement (ou de la phase de développement d'un projet interne) est comptabilisée si et seulement si tous les éléments suivants ont été démontrés :

- La faisabilité technique de l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- L'intention d'achever l'immobilisation incorporelle et de la mettre en service ou de la vendre ;
- La capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- La façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- La disponibilité de ressources techniques, financières et autres, appropriées pour achever le développement et mettre en service ou vendre l'immobilisation incorporelle ;
- La capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

À ce stade de recherche, Valbiotis a considéré que les critères n'étaient pas remplis et donc n'a rien activé.

Précision concernant les modes opératoires des programmes de Recherche & Développement

Les programmes de recherche se font en collaboration avec trois partenaires académiques principaux que sont :

- L'Université de La Rochelle (ULR) ;
- Le CNRS ;
- L'Université Clermont Auvergne (anciennement Université Blaise Pascal, UBP).

Les brevets issus de ces programmes de recherche sont en copropriété, Valbiotis en possédant tous les droits d'exploitation mondiaux sur la durée de protection des brevets.

Valbiotis reversera un pourcentage de chiffre d'affaires aux autres copropriétaires des brevets.

- Décomptabilisation des immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est décomptabilisée lors de sa cession ou lorsqu'aucun avantage économique futur n'est plus attendu de son utilisation ou de sa cession. Le profit ou la perte découlant de la décomptabilisation d'une immobilisation incorporelle (calculé comme étant la différence entre le produit net de la cession de l'immobilisation et sa valeur comptable) est comptabilisé en résultat net lorsque l'immobilisation est décomptabilisée.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition ou le cas échéant à leur coût de production, diminué de leur valeur résiduelle, du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les durées d'amortissement retenues selon le mode linéaire, sont les suivantes :

- Matériel et outillage industriel : 3 à 5 ans,
- Installations, agencements, aménagements : 3 à 10 ans,
- Matériel de bureau : 3 ans,
- Matériel informatique : 3 ans,
- Mobilier : 3 ans.

Les durées d'utilité estimées, les valeurs résiduelles et la méthode d'amortissement sont révisées à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, et l'incidence de tout changement dans les estimations est comptabilisée de manière prospective.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Un élément des immobilisations corporelles est décomptabilisée lors de sa cession lorsqu'aucun avantage économique futur n'est attendu de l'utilisation continue de l'actif. Le profit ou la perte découlant de la cession ou de la mise hors service d'un élément des immobilisations corporelles, qui correspond à la différence entre le produit de la vente et la valeur comptable de l'actif, est comptabilisé en résultat net.

IFRS 16 : Contrats de location

La norme IFRS 16 contrats de location est d'application obligatoire à compter du 01 janvier 2019.

Cette norme impose aux preneurs de comptabiliser, pour les contrats éligibles à la norme, l'ensemble des loyers restant à payer sous forme d'un :

- Droit d'utilisation, en immobilisations ;
- Passifs de location, en dette financière.

La Société applique la norme IFRS 16 à partir du 01 janvier 2019 et a retenu la méthode rétroactive simplifiée en retraitant l'ensemble de ses contrats de locations éligibles.

À la date de passation d'un contrat, la Société apprécie si celui-ci est ou contient un contrat de location.

La Société comptabilise un actif au titre du droit d'utilisation et une obligation locative correspondante pour tous les contrats de location dans lesquels il intervient en tant que preneur, sauf les contrats de location à court terme (définis comme des contrats de location dont la durée est de 12 mois ou moins) et les contrats de location dont le bien sous-jacent est de faible valeur (tablettes et ordinateurs personnels, petites pièces de mobilier de bureau et téléphones). Pour ces types de contrats, la Société comptabilise les paiements de loyers comme des charges d'exploitation selon la méthode linéaire sur la durée du contrat de location à moins qu'une autre méthode systématique soit plus représentative de la façon dont les avantages économiques relatifs aux biens loués s'échelonnent dans le temps.

L'obligation locative est évaluée initialement à la valeur actualisée des paiements de loyers qui ne sont pas versés à la date de début du contrat, calculée à l'aide du taux d'intérêt implicite du contrat de location. Si ce taux ne peut être déterminé facilement, la Société utilise son taux d'emprunt marginal.

Les paiements de loyers pris en compte dans l'évaluation de l'obligation locative comprennent :

- les paiements de loyers fixes, y compris en substance, déduction faite des avantages incitatifs à la location à recevoir ;
- les paiements de loyers variables qui sont fonction d'un indice ou d'un taux, initialement évalués au moyen de l'indice ou du taux en vigueur à la date de début ;
- la somme que le preneur s'attend à devoir payer au bailleur au titre de garanties de valeur résiduelle ;
- le prix d'exercice des options d'achat que le preneur a la certitude raisonnable d'exercer ;
- les pénalités exigées en cas de résiliation du contrat de location, si la durée du contrat de location reflète l'exercice de l'option de résiliation du contrat de location.

L'obligation locative est présentée sous un poste distinct dans l'état consolidé de la situation financière.

L'obligation locative est ultérieurement évaluée en augmentant la valeur comptable pour refléter les intérêts sur l'obligation locative (en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif) et en réduisant la valeur comptable pour refléter les paiements de loyer effectués.

La Société réévalue l'obligation locative (et apporte un ajustement correspondant à l'actif au titre du droit d'utilisation connexe) :

- lorsqu'il y a une modification de la durée du contrat de location ou qu'il y a une modification de l'évaluation concernant l'exercice d'une option d'achat résultant d'un événement ou d'un changement de circonstances important, auxquels cas l'obligation locative est réévaluée en actualisant les paiements de loyers révisés au moyen d'un taux d'actualisation révisé ;
- lorsque les paiements de loyers changent en raison de la variation d'un indice ou d'un taux ou d'un changement des sommes qu'on s'attend à devoir payer au titre de la garantie de valeur résiduelle, auxquels cas l'obligation locative est réévaluée en actualisant les paiements de loyers révisés au moyen d'un taux d'actualisation inchangé (à moins que le changement dans les paiements de loyers résulte de la fluctuation d'un taux d'intérêt variable, auquel cas un taux d'actualisation révisé est appliqué);
- lorsqu'un contrat de location est modifié et que la modification n'est pas comptabilisée comme un contrat de location distinct, auquel cas l'obligation locative est réévaluée sur la base de la durée du contrat de location modifié en actualisant la valeur des paiements de loyers révisés au moyen d'un taux d'actualisation révisé à la date d'entrée en vigueur de la modification.

L'actif au titre du droit d'utilisation comprend le montant initial de l'obligation locative correspondante et les paiements de loyers effectués à la date de début du contrat ou avant cette date, déduction faite des avantages incitatifs à la location reçus et des coûts directs initiaux. Il est ensuite évalué au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les actifs au titre de droits d'utilisation sont amortis sur la période la plus courte de la durée du contrat de location et de la durée d'utilité du bien sous-jacent. Si le contrat de location a pour effet de transférer la propriété du bien sous-jacent ou si le coût de l'actif au titre du droit d'utilisation prend en compte l'exercice prévu d'une option d'achat par la Société, l'actif au titre du droit d'utilisation connexe doit être amorti sur la durée d'utilité du bien sous-jacent.

L'amortissement commence à la date de début du contrat de location.

Les actifs au titre de droits d'utilisation sont présentés sous un poste distinct dans l'état consolidé de la situation financière.

La Société applique IAS 36 pour déterminer si un actif au titre du droit d'utilisation s'est déprécié et il comptabilise toute perte de valeur de la manière décrite à la méthode relative aux immobilisations corporelles.

Les loyers variables qui ne sont pas fonction d'un indice ou d'un taux ne sont pas pris en compte dans l'évaluation de l'obligation locative et de l'actif au titre du droit d'utilisation. Les paiements connexes sont comptabilisés en charges dans la période au cours de laquelle se produit l'événement ou la situation qui est à l'origine de ces paiements et sont inclus dans le poste « Autres charges » dans l'état du résultat net

Par mesure de simplification, IFRS 16 offre au preneur le choix de ne pas séparer les composantes locatives des composantes non locatives, mais plutôt de comptabiliser chaque composante locative et les composantes non locatives qui s'y rattachent comme une seule composante locative. La Société n'a pas appliqué cette mesure de simplification. Lorsqu'un contrat contient une composante locative et une ou plusieurs autres composantes locatives ou non locatives, la Société répartit la contrepartie prévue au contrat entre toutes les composantes locatives sur la base de leur prix distinct relatif et du prix distinct de l'ensemble des composantes non locatives.

Dépréciation des immobilisations incorporelles et corporelles

À la fin de chaque période de présentation de l'information financière, la Société revoit les valeurs comptables de ses immobilisations corporelles et incorporelles afin de déterminer s'il existe une quelconque indication que ces actifs ont subi une perte de valeur. Si une telle indication existe, la valeur recouvrable de l'actif est estimée en vue de déterminer le montant de la perte de valeur (le cas échéant). S'il n'est pas possible d'estimer la valeur recouvrable de l'actif pris individuellement, la Société évalue la valeur recouvrable de l'unité génératrice de trésorerie à laquelle l'actif appartient.

Les immobilisations incorporelles qui ont une durée d'utilité indéterminée et celles qui ne sont pas encore prêtes à être mises en service sont soumises à un test de dépréciation au moins une fois par année et chaque fois qu'il y a une indication que l'actif peut s'être déprécié.

Si la valeur recouvrable estimée d'un actif (ou d'une unité génératrice de trésorerie) est inférieure à sa valeur comptable, la valeur comptable de l'actif (ou de l'unité génératrice de trésorerie) est ramenée à sa valeur recouvrable. Une perte de valeur est immédiatement comptabilisée en résultat net.

Si une perte de valeur est reprise ultérieurement, la valeur comptable de l'actif est augmentée à hauteur de l'estimation révisée de sa valeur recouvrable, dans la mesure où cette valeur comptable augmentée n'est pas supérieure à la valeur comptable qui aurait été déterminée si aucune perte de valeur n'avait été comptabilisée pour cet actif au cours d'exercices antérieurs. La reprise d'une perte de valeur est immédiatement comptabilisée en résultat net.

Provisions

Les provisions sont comptabilisées si la Société a une obligation actuelle (juridique ou implicite) résultant d'un événement passé, s'il est probable que la Société sera tenue d'éteindre l'obligation et si le montant de l'obligation peut être estimé de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la contrepartie nécessaire à l'extinction de l'obligation actuelle à la fin de la période de présentation de l'information financière, en tenant compte des risques et incertitudes relatifs à l'obligation. Si une provision est évaluée en fonction des estimations de flux de trésorerie nécessaires pour éteindre l'obligation actuelle, sa valeur comptable correspond à la valeur actualisée de ces flux de trésorerie (si l'incidence de la valeur temps de l'argent est significative).

S'il est prévu qu'une partie ou la totalité des avantages économiques nécessaires à l'extinction d'une provision sera recouvrée d'un tiers, un montant à recevoir est comptabilisé comme un actif si on a la quasi-certitude que le remboursement sera reçu et si le montant à recevoir peut être évalué de façon fiable.

Instruments financiers

Les actifs et les passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur. Les coûts de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'actifs et de passifs financiers (autres que des actifs et des passifs financiers évalués à la juste valeur par le biais du résultat net) sont ajoutés à la juste valeur des actifs ou des passifs financiers ou en sont déduits, selon le cas, au moment de la comptabilisation initiale. Les coûts de transaction directement attribuables à l'acquisition d'actifs ou de passifs financiers évalués à la juste valeur par le biais du résultat net sont immédiatement comptabilisés en résultat net.

Actifs financiers

Les actifs financiers sont classés dans les catégories déterminées suivantes : actifs financiers à la juste valeur par le biais du résultat net, placements détenus jusqu'à leur échéance, actifs financiers disponibles à la vente et prêts et créances. Le classement dépend de la nature et de l'objet des actifs financiers et il est déterminé au moment de la comptabilisation initiale. Les achats ou les ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés ou décomptabilisés à la date de transaction. Les achats ou les ventes normalisés sont des achats ou des ventes d'actifs financiers qui exigent la livraison d'actifs dans le délai défini par la réglementation ou par une convention sur le marché.

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme.

Les équivalents de trésorerie sont constitués de compte à terme dont l'échéance est à moins de 3 mois à la date de souscription et sont comptabilisés au coût amorti.

Passifs financiers et instruments de capitaux propres

- Passifs financiers

Les passifs financiers sont classés comme des passifs financiers à la juste valeur par le biais du résultat net ou dans les « autres passifs financiers ».

Emprunts

Les emprunts sont évalués au coût amorti au moyen de la méthode du taux d'intérêt effectif.

La méthode du taux d'intérêt effectif est une méthode de calcul du coût amorti d'un passif financier et d'affectation des charges d'intérêts au cours de la période concernée. Le taux d'intérêt effectif est le taux qui actualise exactement les paiements en trésorerie futurs estimés (y compris l'intégralité des commissions et des points payés ou reçus qui font partie intégrante du taux d'intérêt effectif, des coûts de transaction et des autres surcotes ou décotes) sur la durée de vie prévue du passif financier ou, si cela est approprié, sur une période plus courte, à la valeur comptable nette au moment de la comptabilisation initiale.

Avances et emprunts octroyés à faible taux d'intérêt

Les avances et emprunts dont le taux d'intérêt est nul ou inférieur à celui du marché sont retraités selon les règles suivantes :

- Le « prêt » accordé par le gouvernement est comptabilisé et évalué selon les dispositions d'IAS 39. En conséquence l'entreprise enregistre la dette correspondante à sa juste valeur, c'est-à-dire avec une décote (correspondant au différentiel de taux actualisé au taux du marché), de manière à ramener son taux d'intérêts effectif (TIE) à celui d'une dette normale ;

Le bénéfice du taux d'intérêt inférieur à celui du marché (correspondant à la « décote ») a été évalué en tant que différence entre la valeur comptable initiale de l'emprunt déterminée selon IAS 39 et les produits perçus. Conformément à la norme IAS 2, le bénéfice identifié est traité comme une subvention publique.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Autres passifs financiers

Les autres passifs financiers (dettes fournisseurs, dettes fiscales et dettes sociales) sont enregistrés à la valeur nominale qui est représentatif de la juste valeur.

Décomptabilisation des passifs financiers

La Société décomptabilise les passifs financiers si et seulement si les obligations de la Société sont éteintes, sont annulées ou arrivent à expiration. La différence entre la valeur comptable du passif financier décomptabilisé et la contrepartie payée et exigible est comptabilisée en résultat net.

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.

Jugements et estimations dans le cadre de l'application des principes comptables

L'application des méthodes comptables nécessite que la Direction de la Société procède à des jugements et estimations et retienne ainsi un certain nombre d'hypothèses qui ont une incidence sur les montants d'actifs et de passifs inscrits au bilan, les informations relatives à ces actifs et passifs, les montants de charges et produits apparaissant au compte de résultat et les engagements relatifs à la période arrêtée. Dès lors, toute variation ultérieure de ces hypothèses peut entraîner de la volatilité dans les résultats présentés, ce qui aurait pour conséquence que les valeurs comptables figurant dans les prochains états financiers que publiera la Société diffèrent des estimations réalisées par le Groupe. Les montants définitifs figurant dans les futurs états financiers de la Société peuvent être différents de valeurs actuellement estimées. Ces estimations et hypothèses sont examinées de façon continue. Ces hypothèses retenues dans le cadre d'estimation et de jugements portent essentiellement sur les éléments suivants :

- L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) ;
- L'estimation des flux de remboursements des subventions et avances remboursables (AR).

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

NOTES BILANTIELLES

NOTE 1 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

En milliers d'euros	31-déc.-20	Mouvements de périmètre	Augmentations	Diminutions	31-déc.-21
Marques	123		20		143
Brevets	834		94		928
Logiciels	24				24
Total des valeurs brutes	981		115		1 095
Marques - Provisions	(14)				(14)
Brevets - Amortissements	(24)		(28)		(51)
Brevets - Provisions	(51)				(51)
Logiciels - Amortissements	(23)		(0)		(23)
Total des amortissements et provisions	(112)		(28)		(140)
Total des immobilisations incorporelles nettes	869		87		955

L'augmentation des dépenses de brevets est principalement liée à l'extension de la protection des brevets à l'international.

NOTE 2 : IMMOBILISATIONS CORPORELLES ET DROITS D'UTILISATION

En milliers d'euros	31-déc.-20	Mouvements de périmètre	Augmentations	Diminutions	Autres Mouvements	31-déc.-21
Installations complexes spécialisées	179					179
Droit d'utilisation IFRS 16	3 710		501	(1 189)		3 021
Installations générales et agencements	785					785
Immobilisations en cours	153				(153)	
Autres immobilisations corporelles	229		306	(423)	153	265
Total des valeurs brutes	5 056		806	(1 612)		4 251
Installations complexes spécialisées - Amortissements	(147)		(18)			(165)
Droit d'utilisation IFRS 16 - Amortissements	(1 694)		(699)	1 189		(1 203)
Installations générales et agencements - Amortissements	(322)		(128)			(450)
Autres immobilisations corporelles - Amortissements	(183)		(25)			(208)
Total des amortissements et provisions	(2 346)		(870)	1 189		(2 027)
Total	2 710		(63)	(423)		2 224
<i>dont immobilisations corporelles - Net</i>	694		135	(423)		
<i>dont droit d'utilisation IFRS 16 - Net</i>	2 016		(198)			

La diminution des droits d'utilisation est liée principalement à la fin du contrat de crédit bail conclu en 2018 pour des équipements de Recherche et Développement (1 130 K €). À noter également que deux nouveaux contrats de location financement ont été conclus en 2021 pour des équipements de Recherche et Développement également (422 K €).

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

NOTE 3 : ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

Les autres actifs non courants d'un montant de 170 K € au 31 décembre 2021 contre 159 K € au 31 décembre 2020 correspondent notamment :

- à la trésorerie restante sur le contrat de liquidité lors du rachat d'actions propres soit 64 K € au 31 décembre 2021 ;
- à la caution des locaux de Riom de 60 K € ;
- aux gages Bpifrance d'un montant de 43 K €.

NOTE 4 : STOCKS ET AUTRES APPROVISIONNEMENTS

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Stocks de matières premières et autres approvisionnements	306	245
Stocks CF Animalerie & Laboratoire	85	41
Stocks produits intermédiaires	30	27
Stocks	420	313

Les stocks correspondent majoritairement à l'achat de matières premières en vue de la production de lots pour les études cliniques et précliniques, ainsi qu'aux piluliers pour les études cliniques en cours.

NOTE 5 : CRÉANCES CLIENTS ET AUTRES DÉBITEURS

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Clients et comptes rattachés	84	174
Total des créances clients	84	174
Débiteurs divers	2 724	2 150
Charges constatés d'avance	144	119
Total des autres débiteurs	2 868	2 269
Total des clients et autres débiteurs	2 952	2 443

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Au 31 décembre 2021, les autres débiteurs sont composés principalement :

- De la créance liée au crédit d'impôt recherche pour l'exercice 2021 d'un montant de 1 750 K€ ;
- De la créance liée au FEDER pour l'année 2021 pour un total de 363 K€ ;
- Du montant des subventions restant à recevoir s'élevant à 173 K€ ;
- Des demandes de remboursement de crédit de TVA pour les mois de novembre et décembre 2021 pour un montant global de 164 K€ ;
- Des créances de TVA déductibles pour un total de 131 K€.

NOTE 6 : TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

La trésorerie nette est composée des éléments suivants :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Disponibilités	21 278	13 925
VMP disponibles à la vente	541	660
Total Trésorerie brute	21 819	14 585
Concours bancaires courants		
Total Trésorerie nette	21 819	14 585

NOTE 7 : CAPITAUX PROPRES

a) Mouvement du capital social sur la période

Le 20 janvier 2021, le Directoire a constaté l'augmentation définitive du capital social résultant de l'exercice de 179 BSA Partenaires ainsi que de :

- de 104 BSA COS₂₀₁₆₋₁ donnant droit à 10 400 actions nouvelles par Monsieur Laurent LEVY, Président du Conseil de Surveillance ;
- de 4 191 BSPCE₂₀₁₈ donnant droit à 4 191 actions nouvelles par Monsieur Jocelyn PINEAU, membre du Directoire ;
- de 42 456 BSPCE₂₀₁₉ par les collaborateurs de la Société dont 28 289 par Monsieur Jocelyn PINEAU, membre du Directoire, donnant droit à 28 289 actions nouvelles.

En avril 2021, la Société a annoncé le lancement d'une augmentation de capital par placement privé via la construction accélérée d'un livre d'ordres pour un montant d'environ 12 millions d'euros qui s'est élevée au final à 15 millions d'euros. Cette augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, a été exclusivement réservée à des investisseurs qualifiés, tels que visés au point (e) de l'article 2 du règlement (UE) n°2017/1129 du 14 juin 2017. Cette augmentation de capital a donné lieu à la création de 1 930 000 actions nouvelles au prix unitaire de 7,80 euros, prime d'émission incluse, soit 0,10 euro de valeur nominal et 7,70 euros de prime d'émission, pour un montant total brut de 15 054 000 euros.

Le 27 juillet 2021, le Directoire a constaté l'augmentation définitive du capital social résultant de l'exercice de 13 680 BSPCE₂₀₁₉ par les collaborateurs de la Société donnant droit à 13 680 actions nouvelles dont 10 000 BSPCE₂₀₁₉ exercés et donnant droit à 10 000 actions nouvelles par Monsieur Pascal SIRVENT, membre du Directoire.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Le 18 novembre 2021, le Directoire a constaté l'augmentation définitive du capital social résultant de l'exercice de 2 600 BSPCE₂₀₁₉ par les collaborateurs de la Société donnant droit à 2 600 actions nouvelles.

Au 31 décembre 2021, le capital est composé de 9 733 542 actions contre 7 701 315 actions en décembre 2020 entièrement libérées et d'une valeur nominale unitaire de 0,10 euros.

b) Historique des augmentations de capital

Le tableau ci-dessous synthétise les augmentations de capital en valeur jusqu'au 31 décembre 2021 comptabilisées sur les lignes « Capital » et « Primes d'émission » en capitaux propres.

En milliers d'euros	Date	Nombre d'actions	Valeur nominale	Capital social	Primes d'émission*	Fonds levés
Création - Février 2014	11-févr.-14	6 000	1,00 €	6 000,00	0,00 €	6 000,00 €
Décision de l'associé unique	07-oct.-14	-6 000		-6 000,00		-6 000,00 €
Décision de l'associé unique	07-oct.-14	600	10,00 €	6 000,00		6 000,00 €
Apport en nature	07-oct.-14	5 100	10,00 €	51 000,00		0,00 €
Apport en numéraire	07-oct.-14	3 900	10,00 €	39 000,00	0,00 €	39 000,00 €
Augmentation de capital	14-nov.-14	4 500	10,00 €	45 000,00	0,00 €	45 000,00 €
Augmentation de capital**	19-nov.-14	4 840	10,00 €	48 400,00	651 512,00 €	699 912,00 €
Augmentation de capital	28-avr.-16	3 882	10,00 €	38 820,00	860 639,00 €	899 459,00 €
Division du nominal des actions	07-mars-17	2 282 200	0,10 €			
Augmentation de capital	06-juin-17	1 095 238	0,10 €	109 523,80	11 390 475,20 €	11 499 999,00 €
Augmentation de capital***	06-juin-17	170 498	0,10 €	17 049,80	1 504 621,89 €	1 521 671,69 €
Augmentation de capital	30-juin-17	99 136	0,10 €	9 913,60	1 031 014,40 €	1 040 928,00 €
Augmentation de capital	04-oct.-18	505 606	0,10 €	50 560,60	2 224 666,40 €	2 275 227,00 €
Augmentation de capital	28-oct.-19	3 063 822	0,10 €	306 382,20	6 893 599,50 €	7 199 981,70 €
Augmentation de capital	15-avr.-20	10 200	0,10 €	1 020,00	13 730,22 €	14 750,22 €
Augmentation de capital Amiral	16-juil.-20	444 444	0,10 €	44 444,40	1 955 553,60 €	1 999 998,00 €
Augmentation de capital	19-nov.-20	30 171	0,10 €	3 017,10	70 742,00 €	73 759,10 €
Augmentation de capital	20-janv.-21	74 947	0,10 €	7 494,70	153 779,19 €	161 273,89 €
Augmentation de capital	16-avr.-21	1 930 000	0,10 €	193 000,00	14 861 000,00 €	15 054 000,00 €
Augmentation de capital	27-juil.-21	23 680	0,10 €	2 368,00	73 326,40 €	75 694,40 €
Augmentation de capital	18-nov.-21	3 600	0,10 €	360,00	10 388,00 €	10 748,00 €
Total		9 733 542		973 354,20	41 695 047,80 €	42 617 402,00 €

* Hors frais d'émission

** Avant dotation de 436 K€ en réserve indisponible, selon AGE du 19/11/2014

***Conversion des OC émises le 07/03/2017

En 2021 lors de l'assemblée générale, il a été décidé d'apurer partiellement ledit poste « Report à nouveau » débiteur, par imputation à hauteur de 4M € sur le poste « Prime d'émission, de fusion, d'apport » qui est ainsi ramené de 22 207 350 € au 31 décembre 2020 à 18 207 350 €.

c) Actions propres

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, la Société détient au 31 décembre 2021, 13 767 actions d'autocontrôle contre 12 352 actions en décembre 2020. Ces actions sont portées en diminution de variation des capitaux propres IFRS.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

d) Capital potentiel

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'options de souscription d'actions et de mis en place par la Société :

Dénomination	Nombre de bons autorisés	Décision d'autorisation	Nombre de bons émis	Nombre de bons souscrits	Prix du bon	Nombre de bons caducs	Nombre de bons exercés	Nombre en circulation	Date limite d'exercice	Nombre d'actions à souscrire	Prix de souscription de l'action	Montant maximal de l'augmentation des capitaux propres
BSA Partenaires	287	19/11/2014	287	287	0,10 €	-	287	-	19/11/2021	-	1,45 €	- €
BSA COS 2016-1	326	10/03/2016	134	134	1,00 €	-	134	-	10/03/2021	-	1,45 €	- €
BSA 2017-1	36 471	26/10/2017	36 471	36 471	0,50 €	-	-	36 471	25/10/2024	36 471	5,99 €	218 461,29 €
BSA 2017-2	31 607	26/10/2017	31 607	31 607	0,50 €	-	-	31 607	25/10/2024	31 607	5,99 €	189 325,93 €
BSA 2017-3	4 863	26/10/2017	4 863	4 863	0,50 €	-	-	4 863	25/10/2024	4 863	5,99 €	29 129,37 €
BSPCE 2017 Ordinaires	54 706	31/05/2018	54 706	42 987	0,00 €	1 511	-	41 476	31/05/2028	41 476	7,93 €	328 904,68 €
BSPCE 2017 Performances	54 706	31/05/2018	54 706	42 987	0,00 €	1 871	-	41 116	31/05/2028	41 116	7,93 €	326 049,88 €
BSPCE 2017 Ordinaires	54 706	19/04/2019	54 706	11 719	0,00 €	-	-	11 719	19/04/2029	11 719	4,04 €	47 344,76 €
BSPCE 2017 Performances	54 706	19/04/2019	54 706	11 719	0,00 €	-	-	11 719	19/04/2029	11 719	4,04 €	47 344,76 €
BSA 2018-1	27 684	19/04/2019	27 684	27 684	0,50 €	-	-	27 684	19/04/2026	27 684	4,04 €	111 843,36 €
BSA 2018-2	27 685	19/04/2019	27 685	27 685	0,50 €	-	-	27 685	19/04/2026	27 685	4,04 €	111 847,40 €
BSA 2018-3	27 685	19/04/2019	27 685	27 685	0,50 €	-	-	27 685	19/04/2026	27 685	4,04 €	111 847,40 €
BSPCE 2018	124 580	19/04/2019	124 580	99 434	0,00 €	-	11 000	88 434	19/04/2029	88 434	4,04 €	357 273,36 €
BSPCE 2018	25 146	19/03/2020	25 146	25 146	0,00 €	-	4 191	20 955	19/03/2030	20 955	2,58 €	54 063,90 €
BSPCE 2019	360 825	19/03/2020	360 825	360 825	0,00 €	4 600	85 307	270 918	19/03/2030	270 918	2,58 €	698 968,44 €
BSPCE 2020	388 813	26/01/2021	388 813	388 813	0,00 €	2 393	0	386 420	25/01/2031	386 420	6,53 €	2 523 322,60 €
TOTAL	1 274 796		1 274 604	1 140 046		10 375	100 919	1 028 752		1 028 752		5 155 727 €

e) Synthèse des instruments dilutifs existants

L'exercice intégral de tous les titres donnant accès au capital existant au 31 décembre 2021, pourrait conduire à la création de 1 028 752 actions nouvelles.

	Nombre en circulation	Montant maximal d'actions à émettre
BSA + BSPCE	1 028 752	1 028 752
Total	1 028 752	1 028 752

NOTE 8 : PROVISIONS NON COURANTES

Elles sont composées :

- Des engagements en matière d'indemnités de départ en retraite comptabilisés pour un montant de 135 K € au 31 décembre 2021 ;
- D'une provision pour risque maintenue à hauteur de 42K €.

NOTE 9 : EMPRUNTS ET AUTRES PASSIFS FINANCIERS

Les avances conditionnées (AC) auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec Bpifrance, la Caisse des dépôts et consignations et la Communauté d'Agglomération de la Rochelle. La Société bénéficie de 5 contrats d'avances remboursables (AR), de 2 prêts à taux zéro (PTZ), de 6 prêts de Bpifrance et de 3 prêts garantis par l'État (PGE).

➤ Avance remboursable Bpifrance pour le projet VAL-63:

Bpifrance a accordé une avance remboursable de 205 000 € dans le cadre du programme de développement VAL-63, sous condition d'une augmentation de capital de 700 000 € avant le 31 décembre 2016. La somme de 164 000 € a été perçue au cours de l'année 2015. Le solde de 41 000 € a été reçu fin novembre 2018, suite à l'achèvement des travaux financés.

➤ Avance remboursable Bpifrance pour le projet VAL-63000 :

Bpifrance a accordé une avance remboursable de 219 000 € dans le cadre du programme de développement et de tests précliniques. La somme de 175 200 € a été perçue au cours de l'année 2016. Le solde de 43 800 € a été reçu en mars 2019, suite à l'achèvement des travaux financés.

➤ Prêt à taux zéro Bpifrance pour l'étude clinique REVERSE-IT sur le produit TOTUM•63 (ex VALEDIA®) :

Bpifrance a accordé un prêt à taux zéro de 350 000 € dans le cadre du programme d'étude clinique sur le produit TOTUM•63 (ex-VALEDIA®). La somme de 350 000 € a été perçue au cours de l'année 2017.

Conformément à la norme IAS 20, le bénéfice d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique. Le montant de la subvention comptabilisé en résultat s'élève à 33 K € sur la période.

➤ Prêt à taux zéro Bpifrance pour l'étude clinique REVERSE-IT sur le produit TOTUM•63 (ex VALEDIA®) :

Bpifrance a accordé un prêt à taux zéro de 250 000 € dans le cadre du programme d'innovation clinique TOTUM•63 (ex-VALEDIA®). La somme de 250 000 € a été perçue au cours de l'année 2017.

➤ Prêt amorçage Bpifrance

Un prêt de 350 000 € a été conclu entre Bpifrance et la Société le 27 novembre 2014, afin de renforcer sa structure financière.

Le taux d'intérêt auquel est soumis le prêt est Euribor 3 mois. Les conditions de taux appliquées sur ce prêt sont telles que la marge sur le taux d'intérêt pendant le différé d'amortissement (+3,70 points) est différente de celui pendant l'amortissement du capital (+ 5,50 points). Il ressort un taux effectif global du prêt à 5,17% l'an.

➤ Prêt amorçage Bpifrance

Un prêt de 150 000 € a été conclu le 29 août 2016, entre Bpifrance et la Société, afin de renforcer sa structure financière.

Le taux d'intérêt auquel est soumis le prêt est le taux moyen mensuel de rendement des emprunts d'État à long terme, majoré de 3,95 points. Les conditions de taux appliquées sur ce prêt sont telles que la marge sur le taux d'intérêt pendant le différé d'amortissement est différente de celui pendant l'amortissement du capital. Il ressort un taux effectif global du prêt à 5,10% l'an.

➤ Prêt amorçage investissement FEI Bpifrance

Un prêt de 350 000 € a été conclu le 21 novembre 2017, entre Bpifrance et la Société, afin de renforcer la structure financière de la Société.

Le taux d'intérêt auquel est soumis le prêt est le taux moyen mensuel de rendement des emprunts d'État à long terme, majoré de 4,44 points. Les conditions de taux appliquées sur ce prêt sont telles que la marge sur le taux d'intérêt pendant le différé d'amortissement est différente de celui pendant l'amortissement du capital. Il ressort un taux effectif global du prêt à 5,08 % l'an.

➤ Avance remboursable FMR63 pour la création d'activité et le développement d'emplois :

La caisse des dépôts et consignations a accordé une avance remboursable de 100 000 € dans le cadre du programme de maintien en matière d'emploi. La somme de 100 000 € a été perçue au cours de l'année 2017.

➤ Avance remboursable CDA :

Une avance remboursable de la Communauté d'Agglomération de la Rochelle a été accordée à hauteur de 70 000 € en octobre 2018.

Conformément à la norme IAS 20, le bénéfice d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique. Le montant de la subvention comptabilisé en résultat s'élève à 4 K € en 2021.

➤ Avance remboursable Bpifrance pour les programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique

Une avance remboursable d'un montant total de 520 000 € a été accordée en décembre 2019 par Bpifrance pour les programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique. La somme de 416 000 € diminuée du montant des frais d'instruction s'élevant à 15 600 € a été versée en décembre 2019 et le solde sera versé à l'achèvement des travaux.

Conformément à la norme IAS 20, le bénéfice d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique. Le montant de la subvention comptabilisé en résultat s'élève à 27 K € sur la période.

➤ Prêt innovation Bpifrance pour les programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique

Un prêt innovation a été accordé par Bpifrance en décembre 2019 pour un montant de 110 000 € pour les études cliniques de Phase II sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique.

Conformément à la norme IAS 20, le bénéfice d'un emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique. Le montant de la subvention comptabilisé en résultat s'élève à 8 K € sur la période.

➤ Prêt garanti par l'État BNP Paribas (PGE)

Un prêt de 1 000 000 euros a été contracté en juillet 2020, entre BNP Paribas et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en février 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance initiale, avec un taux effectif global à 1,71% l'an. Le remboursement aura lieu une fois par an à la date d'anniversaire du prêt et l'échéance annuelle s'élèvera à 210 403 €, comprenant amortissement et intérêts. La première échéance de remboursement est en juillet 2022.

➤ Prêt garanti par l'État Société Générale (PGE)

Un prêt de 1 000 000 euros a été contracté en juillet 2020, entre Société Générale et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en février 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance initiale, avec un taux effectif global à 0,58% l'an. Le remboursement aura lieu une fois par an à la date d'anniversaire du prêt et l'échéance annuelle s'élèvera à 207 714 €, comprenant amortissement et intérêts.. La première échéance de remboursement est en juillet 2022.

➤ Prêt garanti par l'État Bpifrance (PGE)

Un prêt de 1 000 000 euros a été contracté en juillet 2020, entre Bpifrance et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en avril 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance, soit

juillet 2021. Le premier remboursement de 50 000 € a eu lieu en octobre 2021, et sera suivi de 19 versements trimestriels.

➤ Prêt innovation Bpifrance pour le développement clinique sur TOTUM•63 et études préindustrielles

Un prêt innovation a été accordé par Bpifrance en mai 2021 pour un montant de 750 000 € pour le développement clinique sur TOTUM•63 et les études préindustrielles. Conformément au contrat, après un différé d'amortissement du capital jusqu'au 31 décembre 2023, la société devra rembourser à Bpifrance la somme de 37 500 € au plus tard le dernier jour de chaque trimestre civil (soit 150 000 € / an).

Conformément à la norme IAS 20, le bénéfice identifié de l'emprunt public à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché, soit 147 K €, a été traité comme une subvention publique. Le montant de la subvention comptabilisé en résultat s'élève à 51 K € sur la période.

➤ Prêt amorçage investissement Bpifrance

Un prêt de 500 000 € a été conclu en juin 2021, entre Bpifrance et la Société, afin de renforcer la structure financière de la Société.

Ce prêt d'une durée de 8 ans bénéficie d'un différé d'amortissement jusqu'au 30 septembre 2024. Les remboursements à hauteur de 25 000 € par trimestre (soit 100 000 € par an) prendront fin en juin 2029. Le taux d'intérêt auquel est soumis le prêt est le taux moyen mensuel de rendement des emprunts d'État à long terme. Les conditions de taux appliquées sur ce prêt sont telles que la marge sur le taux d'intérêt pendant le différé d'amortissement est différente de celui pendant l'amortissement du capital. Il ressort un taux effectif global du prêt à 4,42 % l'an.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Variation des dettes financières

En milliers d'euros	31-déc.-20	Variation de périmètre	Encaissements	Remboursements	Variation juste valeur	Autre	31/12/2021
Avances remboursables	548				29	(121)	456
Prêt amorçage BPI 2014	105					(70)	35
Prêt amorçage BPI 2016	98					(30)	68
BPI PTZ MAI 2017 - 350 K€	186				12	(70)	128
BPI PTZ NOVEMBRE 2017 - 250K€	142				9	(50)	101
Prêt BPI 2017	315					(70)	245
Prêt BPI 2019	91				4		95
Prêt PGE 2020 BNP	1 000					(196)	804
Prêt PGE 2020 SG	1 000					(198)	802
Prêt PGE 2020 BPI						750	750
Prêt innovation BPI 2021			750		(134)		616
Prêt amorçage BPI 2021			500				500
Prêts et avances remboursables	3 485		1 250		(80)	(55)	4 600
Dettes IFRS 16	1 488		486		18	(459)	1 533
Emprunts et dettes financières non courantes	4 973		1 736		(62)	(513)	6 133
Avances remboursables	132			(118)		122	136
Prêt amorçage BPI 2014	70			(70)		70	70
Prêt amorçage BPI 2016	30			(30)		30	30
BPI PTZ MAI 2017 - 350 K€	70			(70)		70	70
BPI PTZ NOVEMBRE 2017 - 250K€	50			(50)		50	50
Prêt BPI 2017	35			(35)		70	70
Prêt BPI 2019							
Prêt PGE 2020 BNP						196	196
Prêt PGE 2020 SG						198	198
Prêt PGE 2020 BPI	1 000			(50)		(750)	200
Prêt innovation BPI 2021							
Prêt amorçage BPI 2021							
Intérêts courus non échus	9					3	12
Prêts et avances remboursables	1 396			(423)		58	1 031
Dettes IFRS 16	646			(678)	1	459	428
Emprunts et dettes financières courantes	2 041			(1 100)	1	517	1 460
Total emprunts et dettes financières	7 014		1 736	(1 100)	(61)	4	7 593

NOTE 10 : AUTRES PASSIFS COURANTS

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Fournisseurs et rattachés	1 463	1 408
Fournisseurs d'immobilisations		23
Dettes fournisseurs	1 463	1 431
Dettes sociales et fiscales (hors IS)	725	591
Produits constatés d'avance	4 290	4 701
Total des autres passifs courants	6 478	6 723

Les produits constatés d'avance (PCA) sont principalement constitués par le prorata de l'upfront fee reçu dans le cadre du contrat avec Nestlé et étalé sur 15 ans soit 4 111 K €.

Les autres produits constatés d'avance correspondent à la valorisation des avantages reçus sur les avances notamment de Bpifrance, des Conseils Régionaux (Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle Aquitaine) et la Caisse des dépôts et consignations au 31 décembre 2021 dont le montant s'élève à

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

168 K €. Ces produits constatés d'avance correspondent également aux subventions obtenues mais pour lesquelles l'intégralité des dépenses n'a pas encore été engagée.

NOTE 11 : INSTRUMENTS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET RÉSULTAT

Au 31 décembre 2021 :

En milliers d'euros	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente				
Autres actifs financiers non courants	170		170	
Créances clients nettes	84		84	
Autres actifs financiers courants	2 868		2 868	
Equivalents de trésorerie	21 819			21 819
Total Actif financier	24 941		3 122	21 819
PASSIF FINANCIER				
Emprunts et avances conditionnées à LT	4 600			4 600
Dette de loyers IFRS16 non courante	1 532			1 532
Dettes diverses courantes	725		725	
Emprunts et avances conditionnées à CT	1 031			1 031
Dette de loyers IFRS16 courante	429			429
Fournisseurs et autres passifs	1 463		1 463	
Total Passif financier	9 780		2 188	7 592

Au 31 décembre 2020 :

En milliers d'euros	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti
ACTIF FINANCIER				
Actif disponible à la vente				
Autres actifs financiers non courants	159		159	
Créances clients nettes	174		174	
Autres actifs financiers courants	2 269		2 269	
Equivalents de trésorerie	14 585			14 585
Total Actif financier	17 187		2 602	14 585
PASSIF FINANCIER				
Emprunts et avances conditionnées à LT	3 479			3 479
Dette de loyers IFRS16 non courante	1 488			1 488
Dettes diverses courantes	591		591	
Emprunts et avances conditionnées à CT	1 387			1 387
Dette de loyers IFRS16 courante	646			646
Fournisseurs et autres passifs	1 431		1 431	
Total Passif financier	9 022		2 022	7 000

NOTE 12 : ÉLÉMENTS DU COMPTE DE RÉSULTAT

Note 12.1 : Produits des activités ordinaires

a) Chiffre d'affaires

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Ventes de marchandises		
Prestations de services		
Paieement initial contrat NHS (étalement)	298	271
Redevances pour concessions brevets licences		2 821
Chiffre d'affaires	298	3 092

Les 298 K € de chiffre d'affaires correspondent à la reconnaissance de la quote-part au titre de l'année 2021 du paiement initial de 5 M de francs suisses reçus dans le cadre du partenariat signé avec Nestlé Health Science en février 2020, paiement initial étalé sur la durée du contrat du 3 février 2020 au 20 octobre 2035.

b) Autres produits de l'activité ordinaire

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Crédit impôt recherche	1 750	1 258
Crédit impôt compétitivité emploi		
Subventions d'Etat	645	750
Crédit d'impôt innovation		
Autres		
Autres produits de l'activité	2 395	2 008
Total des produits des activités ordinaires	2 693	5 099

Les subventions d'État sont composées principalement du FEDER 2021 pour 363 K €, du solde de la subvention Business Development pour 148 K € et des subventions liées au retraitement des avances remboursables et prêts pour 122 K €.

Note 12.2 : Nature des dépenses allouées par fonction

Les frais de recherche et développement (R&D) sont de nature suivante :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Achats et variation de stocks	401	564
Charges externes	3 932	2 114
Impôts, taxes et versements assimilés		9
Charges de Personnel	1 938	1 849
Dotations nettes aux amortissements	846	875
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations		
Autres produits et charges d'exploitation	(90)	
Total Recherche et Développement	7 028	5 411

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Les frais sur ventes et marketing (V&M) sont de nature suivante :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Achats et variation de stocks	6	3
Charges Externes	859	615
Impôts, taxes et versements assimilés		8
Charges de Personnel	613	382
Dotations nettes aux amortissements	30	23
Dotations/Reprises nettes aux provisions et dépréciations		
Autres produits et charges d'exploitation		
Total Ventes et Marketing	1 509	1 031

Les frais généraux (FG) sont de nature suivante :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Achats et variation de stocks	10	1
Charges Externes	360	457
Impôts, taxes et versements assimilés		15
Charges de Personnel	689	775
Dotations nettes aux amortissements	65	103
Dotations nettes aux provisions et dépréciations		35
Autres produits et charges d'exploitation	(8)	
Total Frais généraux	1 115	1 387

Enfin, les charges liées aux paiements en action sont de nature suivante :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Achats et variation de stocks		
Charges Externes		
Impôts, taxes et versements assimilés		
Charges de Personnel	1 447	677
Dotations nettes aux amortissements		
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations		
Total des charges liées aux paiements en action	1 447	677

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Le total des charges par nature est le suivant :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Achats et variation de stocks	418	568
Charges Externes	5 151	3 186
Impôts, taxes et versements assimilés		33
Charges de Personnel	4 686	3 683
Dotations nettes aux amortissements	941	1 002
Dotations nettes aux Provisions et dépréciations		35
Autres produits et charges d'exploitation	(97)	
Total des charges opérationnelles par nature	11 099	8 507

Note 12.3 : Coût de l'endettement financier et autres produits et charges financiers

Le coût de l'endettement net se calcule de la manière suivante :

En milliers d'euros	31-déc.-21	31-déc.-20
Intérêts et charges financières	229	421
COÛT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER BRUT	229	421
Produits nets	(142)	
Autres charges financières	119	
PRODUITS DE TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	(24)	
COÛT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET	205	421

NOTE 13 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de comptes à terme. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire à des instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé. Les risques principaux auxquels la Société est confrontée sont les risques de liquidité et les risques de crédit.

Risque de liquidité

La Société finance sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, d'obtention d'avances remboursables (AR) et de subventions et de remboursement de créances de Crédit d'Impôt Recherche (CIR).

À l'avenir, et pour financer les développements futurs de sa technologie et de ses produits, la Société continuera à avoir des besoins de financement importants. Si la Société se trouvait dans l'incapacité de s'autofinancer, elle serait amenée à rechercher d'autres sources de financement, notamment par le biais de nouvelles augmentations de capital.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère ne pas être confrontée à un risque de liquidité à court terme. L'horizon de fin de trésorerie est estimé, par la Société, au cours du premier semestre 2024.

Risque de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les comptes à terme détenus par la Société.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

NOTE 14 : ENGAGEMENTS HORS BILAN

a) Engagements donnés

Au 31 décembre 2021, il n'y a pas eu d'engagements donnés par la Société.

b) Engagements reçus

Avances remboursables (AR) : 104 000 € au 31 décembre 2021.

NOTE 15 : ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

Le 6 janvier 2022, la Société a communiqué son calendrier clinique des résultats attendus en 2022 dans des indications majeures : le prédiabète, l'hypercholestérolémie et la pression artérielle. En 2022, trois substances actives du portefeuille - TOTUM•63, TOTUM•854 et TOTUM•070 - obtiendront des résultats cliniques clés pour leur commercialisation.

Le 17 février 2022, la Société a annoncé avoir reçu les autorisations pour le lancement des deux études cliniques de Phase II/III INSIGHT et INSIGHT 2, dernière étape du développement de TOTUM•854 pour la réduction de la pression artérielle. Ces autorisations permettent le lancement simultané de ces études à l'international, dont le recrutement devrait s'achever au premier semestre 2023.

Le 24 février 2022, la Société a publié son calendrier financier pour l'année 2022, avec trois dates clés :

- 15 mars : Publication du Rapport annuel 2021 ;
- 5 mai : Assemblée Générale annuelle (les modalités de participation seront précisées ultérieurement) ;
- 30 septembre : Publication du Rapport semestriel 2022.

NOTE 16 : PARTIES LIÉES

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est accordé aux membres du conseil d'administration. Les rémunérations versées aux dirigeants (Président du Directoire, Membres du Directoire et Président du Conseil de Surveillance) s'analysent de la façon suivante :

En milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
Rémunération fixe	739	614
Rémunération variable	178	174
Avantage en nature	63	56
Charges patronales	336	268
Jetons de présence - conseil d'administration		
Paieement fondés sur des actions	1 115	459
Honoraires du conseil		
Total Rémunération des mandataires sociaux	2 431	1 570

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

18.1.2 CHANGEMENT DE DATE DE RÉFÉRENCE COMPTABLE

Sans objet.

18.1.3 NORMES COMPTABLES

Se reporter au paragraphe « Principales méthodes comptables » du paragraphe 18.1.1 « États financiers ».

18.1.4 CHANGEMENT DE RÉFÉRENTIEL COMPTABLE

Non applicable.

18.1.5 COMPTES CONSOLIDÉS

Non applicable.

18.1.6 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

31 décembre 2021.

18.2 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES

Non applicable.

18.3 AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIÈRES ANNUELLES

- a) Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Valbiotis

Société Anonyme

ZI des Quatre Chevaliers

12F Rue Paul Vatiné

17180 Périgny

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne

Exercice clos le 31 décembre 2021

Au Président du directoire,

En notre qualité de commissaire aux comptes de VALBIOTIS et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes individuels de la société VALBIOTIS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021 présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes individuels. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes individuels ont été établis sous la responsabilité du directoire. 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 et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention ; 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 des montants et informations figurant dans les 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 que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

CHAPITRE 18 : INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

A notre avis, les comptes 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 de la société au 31 décembre 2021, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

A Paris-La Défense, le 14 mars 2022

Le commissaire aux comptes

Deloitte & Associés

Benoit PIMONT

- b) Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes individuels établis selon les principes comptables généralement admis en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

Se reporter à la section 22.2 du présent Document.

18.4 INFORMATIONS FINANCIÈRES PRO FORMA

Non applicable.

18.5 POLITIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES

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.

18.6 PROCÉDURE JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

À la date d'approbation du Document d'Enregistrement Universel, il n'existe pas 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, l'activité ou les résultats de la Société.

18.7 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE DE L'ÉMETTEUR

Aucun changement significatif de la situation financière de la Société n'est survenu depuis la publication des comptes audités de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

19. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

19.1 CAPITAL SOCIAL

19.1.1 CAPITAL ÉMIS

Le capital de la Société s'élève à 973 753,40 € divisé en 9 737 534 actions de 0,10 € de nominal chacune, entièrement libérées. Toutefois, le rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et de clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2021 figure à la note 7 des États financiers ainsi qu'en section 19.1.7 ci-dessous.

19.1.2 ACTIONS NON REPRÉSENTATIVES DU CAPITAL

Il n'existe pas d'action non représentative du capital.

19.1.3 AUTOCONTRÔLE

Au 31 mars 2022, la Société ne détient aucune de ses propres actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte à l'exception des 10 537 actions détenues par la Société de Bourse PORTZAMPARC – GROUPE BNP PARIBAS dans le cadre d'un contrat de liquidité.

Pour la mise en œuvre de ce contrat, 200 000 euros en espèces ont été affectés au compte de liquidité.

Au titre de ce contrat, à la date du 31 mars 2022, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 10 537 actions Valbiotis dont la valeur évaluée au cours d'achat était de 73 759 euros ; et
- Un montant de disponibilités égal à 85 499,49 €.

19.1.4 CAPITAL POTENTIEL

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les titres donnant accès au capital concernent quinze plans (six plans de BSA et neuf plans de BSPCE).

Les tableaux ci-dessous présente les principales caractéristiques de ces quinze plans en vigueur à ce jour étant précisé que certaines données tiennent compte d'ajustements résultant le cas échéant, de la division par 100 du nominal des actions, approuvée par l'Assemblée Générale réunie le 7 mars 2017. Il est rappelé que pour les bons de souscription d'actions, leurs nombres autorisés et attribués demeurent inchangés, seules les conditions d'exercice (parité et prix) devant être ajustées. Les tableaux ci-après tiennent compte de ces ajustements.

Synthèse des instruments dilutifs

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel et après prise en compte de la division par 100 de la valeur nominale des actions par l'Assemblée Générale réunie le 7 mars 2017, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital émises à ce jour s'élève à 1 466 014 se décomposant comme suit :

Dilution potentielle totale	
Nombre d'actions composant le capital actuel	9 737 534
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2017-1	36 471
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2017-2	31 607
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2017-3	4 863
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2017 Ordinaires (1)	53 195
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2017 Performance (1)	52 835
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2018-1	27 684
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2018-2	27 685
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSA 2018-3	27 685
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2018 (1)	107 294
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2019	269 021
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2020	386 420
Nombre d'actions maximal à provenir de l'exercice des BSPCE 2021	441 254
Nombre total d'actions susceptibles d'être créées	1 466 014
Nb d'actions composant le capital dilué	11 203 548
% dilution potentielle (base capital actuel)	15,06%
% dilution potentielle (base capital dilué)	13,09%

(1) Ces bons ont fait l'objet de deux plans distincts.

L'exercice de tous les titres donnant accès au capital à la date du présent Document pourrait conduire à une dilution maximale de 15,06 % sur la base du capital actuel et 13,09 % sur la base du capital pleinement dilué.

Par ailleurs, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital. La Société a de plus été autorisée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 05 mai 2022 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, toute attribution ou émission nouvelle de tels instruments, ou toute augmentation de capital par placement privé, notamment par le Directoire faisant usage des délégations visées ci-après, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières utilisées au cours de l'exercice 2021 qui ont été consenties par l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société en date du 28 mai 2020 :

Délégations et Autorisations	Montant nominal maximum autorisé ou nombre d'actions	Durée / Date AGE	Utilisation faite des délégations au cours de l'exercice
Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires	Montant nominal maximal des augmentations du capital social 600.000 €. Montant nominal des valeurs mobilières représentatives de titres de créances donnant accès au capital : 20.000.000 €.	18 mois à compter du 28 mai 2020	PV du Directoire du 14 avril 2021 et 15 avril 2021 et création de 1930 000 actions nouvelles
Autorisation consentie au Directoire à l'effet de procéder à l'émission de bons de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts ("BSPCE2020")	5% du capital de la Société maximum	18 mois à compter du 28 mai 2020	PV du Directoire du 26 janvier 2021 avec l'attribution de 388.813 BSPCE 2020

CHAPITRE 19 : INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

19.1.5 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS RÉGISSANT TOUT DROIT D'ACQUISITION ET/OU TOUTE OBLIGATION ATTACHÉE AU CAPITAL AUTORISÉ MAIS NON ÉMIS, OU SUR TOUTE ENTREPRISE VISANT À AUGMENTER LE CAPITAL

Néant.

19.1.6 INFORMATIONS SUR LE CAPITAL DE TOUT MEMBRE DU GROUPE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PRÉVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION

Néant

19.1.7 TABLEAU HISTORIQUE DU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

Date		Nombre d'actions	Valeur nominale	Capital social	Prime d'émission *	Fonds levés
01/01/2017	Nombre d'actions composant le capital social au 01 janvier 2017	22 822	10,00 €	228 220,00 €		
07/03/2017	Division du nominal par 100	2 282 200	0,10 €	228 220,00 €		
06/06/2017	Augmentation de capital	1 095 238	0,10 €	109 523,80 €	11 390 475,20 €	11 499 999,00 €
	Augmentation de capital **	170 498	0,10 €	17 049,80 €	1 504 621,89 €	1 521 671,69 €
30/06/2017	Augmentation de capital	99 136	0,10 €	9 913,60 €	1 031 014,40 €	1 040 928,00 €
01/01/2018	Nombre d'actions composant le capital social au 01 janvier 2018	3 647 072	0,10 €	364 707,20 €		
04/10/2018	Augmentation de capital	505 606	0,10 €	50 560,60 €	2 224 666,40 €	2 275 227,00 €
01/01/2019	Nombre d'actions composant le capital social au 01 janvier 2019	4 152 678	0,10 €	415 267,80 €		
31/10/2019	Augmentation de capital	3 063 822	0,10 €	306 382,20 €	6 893 599,50 €	7 199 981,70 €
31/12/2019	Nombre d'actions composant le capital social au 31 décembre 2019	7 216 500	0,10 €	721 650,00 €		
15/04/2020	Augmentation de capital par exercice de BSA Partenaires et de BSA COS ***	10 200	0,10 €	1 020,00 €	13 730,22 €	14 750,22 €
21/07/2020	Augmentation de capital	444 444	0,10 €	44 444,40 €	1 955 553,60 €	1 999 998,00 €
19/11/2020	Augmentation de capital par exercice de BSA Partenaires et de BSPCE 2019	30 171	0,10 €	3 017,10 €	70 742,04 €	73 759,14 €
31/12/2020	Nombre d'actions composant le capital social au 31 décembre 2020	7 701 315	0,10 €	770 131,50 €		
20/01/2021	Augmentation de capital par exercice de BSA Partenaires, BSA COS, de BSPCE 2018 et BSPCE 2019	74 947	0,10 €	7 494,70 €	153 779,19 €	161 273,89 €
15/04/2021	Augmentation de capital	1 930 000	0,10 €	193 000,00 €	14 861 000,00 €	15 054 000,00 €
27/07/2021	Augmentation de capital par exercice de BSPCE 2019	23 680	0,10 €	2 368,00 €	73 326,40 €	75 694,40 €
18/11/2021	Augmentation de capital par exercice de BSPCE 2019	3 600	0,10 €	360,00 €	10 388,00 €	10 748,00 €
31/12/2021	Nombre d'actions composant le capital social au 31 décembre 2021	9 733 542	0,10 €	973 354,20 €		
28/01/2022	Augmentation de capital par exercice de BSPCE 2019 et de BSPCE 2018	3 992	0,10 €	399,20 €	9 900,16 €	10 299,36 €
31/03/2022	Nombre d'actions composant le capital social au 31 mars 2022	9 737 534	0,10 €	973 753,40 €		

* Hors frais d'émission

** Conversion des OC émises le 07/03/2017

***exercice des BSA Partenaires détenus par Pascal SIRVENT, membre du Directoire, et des BSA COS détenus par Sébastien BESSY, membre du Conseil de Surveillance.

Évolution de la répartition du capital

Actionnaires	Après introduction en bourse (post option de surallocation) JUN 2017		Au 31 mai 2021 (A l'issue du placement privé d'avril 2021)		Au 31 mars 2022	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital
Participations des membres du directoire*	1 410 000	38,66%	1 006 051	10,36%	1 031 146	10,59%
Djanka Investissement (société contrôlée par Sébastien PELTIER) (1)	705 000	19,33%	635 000	6,54%	635 000	6,52%
Financière Eloujon (société contrôlée par Jocelyn PINEAU) (2)	352 500	9,67%	317 271	3,27%	317 271	3,26%
Cafidel* (société contrôlée par Philippe CHARIER) (3)	352 500	9,67%				0,00%
Sébastien PELTIER			12 100	0,12%	12 100	0,12%
Jocelyn PINEAU			32 480	0,33%	44 575	0,46%
Pascal SIRVENT (4)			9 200	0,09%	19 200	0,20%
Murielle CAZAUBIEL (5)						0,00%
Sébastien BESSY(9)					3 000	0,03%
Investisseurs financiers historiques	1 042 698	28,59%	-	0,00%	-	0,00%
SOFIMAC Partners (6)	531 906	14,58%	-		-	
Poitou Charente Innovation ("PCI")	290 483	7,96%	-		-	
Nestadio (7)	163 503	4,48%	-		-	
FIP Pluriel Atlantique	56 806	1,56%	-		-	
Participation des membres du Conseil de Surveillance (9)	-	0,00%	13 400	0,14%	10 400	0,11%
Ancien dirigeant (8)	-	0,00%	52 500	0,54%	52 500	0,54%
Public	1 194 374	32,75%	8 619 187	88,80%	8 632 951	88,66%
Contrat de liquidité	-	0,00%	15 124	0,16%	10 537	0,11%
TOTAL	3 647 072	100,00%	9 706 262	100,00%	9 737 534	100,00%

- Société détenue par Sébastien PELTIER à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote ;
- Société détenue par Jocelyn PINEAU à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote ;
- Société détenue par Philippe CHARIER à hauteur de 99,99% du capital et des droits de vote. Philippe CHARIER a démissionné de son mandat de membre du Directoire à compter du 30 juin 2018 pour se consacrer à un nouveau projet professionnel ;
- Nommé membre du Directoire le 1^{er} septembre 2018. Pascal SIRVENT a exercé en avril 2020 ses BSA Partenaires qui lui avaient été attribués avant qu'il n'intègre Valbiotis.
- Nommée membre du Directoire le 31 janvier 2019 ;
- Détention à travers le fonds « FCPI Émergence Innovation I ». Participation mise au porteur depuis mai 2019 ;
- Détention à travers trois fonds. Participation mise au porteur depuis août 2020 ; ;
- Philippe CHARIER a cessé ses fonctions de membre du Directoire en juin 2018 suite à sa démission pour se diriger vers un nouveau projet professionnel.
- Sébastien BESSY, membre du Conseil de Surveillance, a exercé ses BSA COS qui lui avaient été attribués en 2016. Au 30 avril 2021, Sébastien BESSY est toujours membre du Conseil de Surveillance.

Depuis l'introduction en bourse, les principales évolutions présentées résultent :

- En juin 2018** : de la démission de Philippe CHARIER, fondateur et membre du Directoire qui détenait ses actions indirectement à travers Cafidel. Ce départ était motivé par un nouveau projet professionnel. Au 30 juin 2019, à la connaissance de la Société, il détenait encore indirectement 252 500 actions de la Société sous forme nominative, soit environ 6,1% du capital de la Société ;
- En octobre 2018** : la réalisation d'un placement privé d'environ 2,3 M€ auprès d'une dizaine des souscripteurs dont le plus important représentait 0,8 M€. Ce placement est venu augmenter le flottant ;

- **En novembre 2018 et mai 2019** : la mise au porteur de deux actionnaires financiers historiques (SOFIMAC Partners et Poitou-Charentes Innovation) qui vient augmenter le flottant, la Société ne pouvant plus suivre ces participations à travers l'état nominatif ;
- **En octobre 2019** : la réalisation d'une augmentation de capital publique avec maintien du DPS pour un montant brut d'environ 7,2 M€. Ce placement est venu augmenter le flottant ;
- **En avril 2020** : Messieurs Pascal SIRVENT, membre du Directoire, et Sébastien BESSY, membre du Conseil de Surveillance, ont exercé leurs BSA (Partenaires pour Pascal SIRVENT et COS pour Sébastien BESSY) ;
- **En juillet 2020** : la réalisation d'une augmentation de capital par placement privé pour un montant brut d'environ 2 M€ auprès d'AMIRAL GESTION ;
- **En novembre 2020** : Monsieur Sébastien PELTIER, Président du Directoire, a exercé 20 000 BSPCE₂₀₁₉ ;
- **En janvier 2021** : Monsieur Laurent LEVY, Président du Conseil de Surveillance, a exercé 104 BSA COS. Monsieur Jocelyn PINEAU, membre du Directoire, a exercé 32 480 BSPCE (4 191 BSPCE₂₀₁₈ et 28 289 BSPCE₂₀₁₉). Monsieur Pascal SIRVENT, membre du Directoire, a exercé 2 000 BSPCE₂₀₁₉ ;
- **En avril 2021** : la réalisation d'une augmentation de capital par placement privé pour un montant brut de 15 M€ au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n°2017*1129 du 14 juin 2017 avec l'émission de 1 930 000 actions nouvelles au prix de 7,80 euros ;
- **En juillet 2021** : Monsieur Jocelyn PINEAU, membre du Directoire, a exercé 10 000 BSPCE₂₀₁₈. Monsieur Pascal SIRVENT, membre du Directoire, a exercé 10 000 BSPCE₂₀₁₉ ;
- **En janvier 2022** : Monsieur Jocelyn PINEAU, membre du Directoire, a exercé 2 095 BSPCE₂₀₁₈.

Évolution de la répartition des droits de vote

Actionnaires	Après introduction en bourse (post option de surallocation) JUIN 2017		Au 31 mai 2021 (A l'issue du placement privé d'avril 2021)		Au 31 mars 2022	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital
Participations des membres du directoire*	1 410 000	34,13%	1 863 551	17,56%	1 888 646	17,73%
Djanka Investissement (société contrôlée par Sébastien PELTIER) (1)	705 000	17,07%	1 240 000	11,69%	1 240 000	11,64%
Financière Eloujon (société contrôlée par Jocelyn PINEAU) (2)	352 500	8,53%	569 771	5,37%	569 771	5,35%
Cafidel* (société contrôlée par Philippe CHARIER) (3)	352 500	8,53%				
Sébastien PELTIER			12 100	0,11%	12 100	0,11%
Jocelyn PINEAU			32 480	0,31%	44 575	0,42%
Pascal SIRVENT (4)			9 200	0,09%	19 200	0,18%
Murielle CAZAUBIEL (5)						
Sébastien BESSY (9)					3 000	0,03%
Investisseurs financiers	1 526 698	36,96%		0,00%		0,00%
SOFIMAC Partners (6)	877 606	21,24%				
Poitou Charente Innovation ("PCI")	428 783	10,38%				
Nestadio (7)	163 503	3,96%				
FIP Pluriel Atlantique	56 806	1,38%				
Participation des membres du Conseil de Surveillance (9)	-	0,00%	13 400	0,13%	10 400	0,10%
Ancien dirigeant (8)	-	0,00%	105 000	0,99%	105 000	0,99%
Public	1 194 374	28,91%	8 629 015	81,32%	8 650 848	81,19%
Contrat de liquidité	-	0,00%		0,00%		0,00%
TOTAL	4 131 072	100,00%	10 610 966	100,00%	10 654 894	100,00%

Les renvois sont identiques à ceux relatifs au tableau précédent.

19.2 ACTES CONSTITUTIFS ET STATUTS

19.2.1 OBJET SOCIAL (ARTICLES 1 à 3)

ARTICLE 1 - FORME

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 12 février 2014 sous la forme d'une société par actions simplifiée. Par décision de l'Assemblée Générale ordinaire et extraordinaire en date du 7 mars 2017, la Société a été transformée en société anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance.

La Société continue d'exister sous son nouveau mode de gestion entre les propriétaires des actions existantes et celles qui seraient émises ultérieurement.

La Société, une société anonyme régie par les Lois et Règlements en vigueur, notamment par le Code de commerce ainsi que par les présents statuts, continue d'exister entre les propriétaires des actions créées ci-après et de toutes celles qui le seraient ultérieurement.

ARTICLE 2 - DÉNOMINATION

La dénomination de la Société est :

Valbiotis

Dans tous les actes et documents émanant de la Société et destinés aux tiers, la dénomination doit être précédée ou suivie immédiatement des mots « Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance » ou des initiales "SA" et de l'énonciation du montant du capital social.

Ils doivent en outre indiquer le lieu et le numéro d'immatriculation au registre du commerce et des sociétés.

ARTICLE 3 - OBJET

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La recherche et le développement de stratégies nutritionnelles et thérapeutiques pour l'Homme et l'animal,
- La fabrication et la commercialisation sous toutes ses formes de spécialités nutritionnelles et thérapeutiques préalablement testées dans le cadre d'études précliniques et cliniques, ainsi que toutes activités en matière de recherche appliquée et de développement médical, de dépôt et d'acquisition de tous brevets, marques et droits relevant de la propriété industrielle, toute conclusion de contrat de licence afférent à ces droits de propriété industrielle,
- La prise de participation directe ou indirecte dans des sociétés de tout type dont l'activité se rapporte directement ou indirectement à l'objet ci-dessus,
- L'acquisition de biens meubles et d'immeubles nécessaires à l'activité de la Société,
- Et généralement toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes ou susceptibles d'en faciliter le développement ou la réalisation.

19.2.2 DROITS ATTACHÉS AUX ACTIONS (ARTICLES 10 à 14)

ARTICLE 10 - DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHÉS AUX ACTIONS

10.1 – Chaque action donne droit, dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Elle donne, en outre, le droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires, ainsi que le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la loi et les statuts.

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

10.2 – Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité de capital qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins, au nom du même actionnaire ; la durée d'inscription sous la forme nominative, antérieur à la date de l'Assemblée Générale extraordinaire ayant institué ce droit devant être prise en compte.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de bénéfices, réserves, primes ou provisions disponibles, le droit de vote double est conféré dès leur émission aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Toute action convertie au porteur ou transférée en propriété perd le droit de vote double. Néanmoins, le transfert par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible, ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas le délai de deux (2) ans.

La fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la Société bénéficiaire, si les statuts de celle-ci l'ont institué.

Si des actions sont soumises à usufruit ou appartiennent indivisément à plusieurs personnes, le droit de vote est exercé conformément aux stipulations visées à l'article 12 des présents statuts.

10.3. – Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports. Les droits et obligations suivent l'action quel qu'en soit le titulaire.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts de la Société et aux décisions de l'Assemblée Générale.

10.4 - Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution d'actions ou en conséquence d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou autre opération sociale, les actionnaires propriétaires d'actions isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne pourront exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du groupement, et éventuellement de l'achat ou de la vente du nombre d'actions nécessaires.

10.5 Sans préjudice des obligations d'information en cas de franchissement des seuils légaux prévus par les articles L.233-7 et suivants du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, venant à posséder directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant une fraction au moins égale à 5 %, 10%, 15%, 20%, 30% du capital de la Société, est tenue d'informer la Société, par lettre recommandée avec avis de réception, du nombre total des actions qu'elle détient dans un délai de 4 jours de Bourse à compter de la date d'acquisition.

En cas de non-respect de cette obligation d'information, les actions excédant les fractions susvisées qui auraient dû être déclarées sont privées du droit de vote, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée Générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction du capital de la Société au moins égale aux fractions précitées dudit capital, pour toute Assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

ARTICLE 11 - INDIVISIBILITÉ DES ACTIONS

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les propriétaires indivis d'actions sont tenus de se faire représenter par un seul d'entre eux, considéré comme seul propriétaire ou par un mandataire unique.

Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les Assemblées Générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les Assemblées Générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux Assemblées Générales.

Toutefois, dans tous les cas, le nu-propriétaire a le droit de participer aux assemblées générales.

ARTICLE 12 - AUGMENTATION DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social est augmenté par tous moyens et selon toutes modalités prévues par la Loi.

L'Assemblée Générale extraordinaire, sur le rapport du Directoire, est seule compétente pour décider l'augmentation du capital.

Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital.

Toutefois, l'Assemblée Générale extraordinaire pourra supprimer ce droit préférentiel de souscription en faveur d'une ou plusieurs personnes.

Les actionnaires peuvent renoncer à titre individuel à leur droit préférentiel.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles aux actionnaires, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission, appartient au nu-propriétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

ARTICLE 13 - RÉDUCTION - AMORTISSEMENT DU CAPITAL SOCIAL

13.1 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale extraordinaire qui peut déléguer au Directoire tous pouvoirs pour la réaliser. En aucun cas, elle ne peut porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital social à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci à un montant au moins égal à ce montant minimum, sauf transformation de la Société en société d'une autre forme.

En cas d'inobservation de ces dispositions, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société.

Toutefois, le tribunal ne peut prononcer la dissolution, si au jour où il statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

13.2 - Le capital peut être amorti conformément aux dispositions de la Loi.

ARTICLE 14 - CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

Les actions sont librement négociables.

La propriété des actions résulte de leur inscription en compte individuel au nom du ou des titulaire(s) sur les registres tenus à cet effet au siège social, pour les actions nominatives, ou par un intermédiaire financier habilité, pour les actions nominatives ou au porteur.

Toute transmission ou mutation d'actions s'opère, à l'égard des tiers et de la Société, par un virement de compte à compte, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur. La transmission d'actions à titre gratuit ou en suite de décès s'opère également par un virement de compte à compte.

*19.2.3 DISPOSITION DES STATUTS, D'UNE CHARTE OU D'UN RÈGLEMENT DE LA SOCIÉTÉ
QUI POURRAIENT AVOIR POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFÉRER OU
D'EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE SON CONTRÔLE*

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

20. CONTRATS IMPORTANTS

20.1 ACCORDS DE PARTENARIAT COMMERCIAL

Contrat de licence et d'approvisionnement conclu avec Nestlé Health Science pour le développement et la commercialisation du produit TOTUM•63 dans le domaine du prédiabète et du diabète de type 2.

En février 2020, Nestlé Health Science et Valbiotis ont signé un contrat de licence mondial et exclusif relatif au produit TOTUM•63 dans le domaine du prédiabète et du diabète de type 2 ainsi qu'un contrat d'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63.

Selon les termes de l'accord, Valbiotis accorde à Nestlé Health Science les droits commerciaux exclusifs et mondiaux d'utiliser la composition brevetée TOTUM•63 sur le marché du prédiabète et du diabète de type 2. L'accord définit un certain nombre de marchés prioritaires pour une commercialisation mondiale. En contrepartie de ces droits, Nestlé Health Science s'engage à verser un paiement initial de 5 millions de francs suisses, auxquels s'ajouteront des paiements d'étapes liés au développement et aux ventes pouvant atteindre 66 millions de francs suisses ainsi que des royalties progressives sur les ventes nettes. Valbiotis a déjà reçu 8 millions de francs suisses dont le paiement initial de 5 millions de francs suisses à la signature de l'accord et le paiement d'étape de 3 millions de francs suisses lié à la Première Visite du Premier Patient dans l'étude clinique internationale de Phase II/III REVERSE-IT avec TOTUM•63 pour réduire les facteurs de risque du diabète de type 2 auxquels s'ajouteront des paiements d'étapes liés au développement et aux ventes pouvant atteindre 63 millions de francs suisses ainsi que des royalties progressives sur les ventes nettes. Le partenariat soutiendra Valbiotis de différentes manières notamment en garantissant le financement des dernières phases de développement clinique de TOTUM•63 jusqu'à l'obtention des allégations de santé auprès des autorités américaines et européennes. La commercialisation de TOTUM•63 pourrait avoir lieu avant l'obtention des allégations de santé. Dans le cadre de l'accord, un comité de pilotage conjoint aux deux sociétés a été créé afin de superviser le développement clinique, les questions réglementaires, l'approvisionnement et la commercialisation. En plus des brevets relatifs à TOTUM•63, la licence comprend le savoir-faire nécessaire pour le développement clinique et la commercialisation de TOTUM•63 ainsi que la marque commerciale « Valedia ». Toutefois, Nestlé Health Science n'ayant pas pour intention d'utiliser la marque commerciale « Valedia », cette dernière a été retirée de la licence en décembre 2021.

L'accord comprend également l'approvisionnement de Nestlé Health Science en TOTUM•63, représentant une source de revenus supplémentaires pour Valbiotis.

L'accord restera en vigueur, ainsi que pour toute sous-licence octroyée en vertu du présent accord, jusqu'au premier de l'un des événements suivants (i) l'expiration de la date de validité de la dernière revendication des brevets licenciés existant à la date de conclusion du présent accord ou (soit le 20 octobre 2035 comme mentionné dans le chapitre 5.5 du présent document) (ii) la révocation du dernier brevet licencié valide existant à la date de conclusion du présent contrat, sauf cas de résiliation anticipée. Par brevet(s) licencié(s), on entend tous les brevets existants ou futurs, y compris les perfectionnements dépendant des brevets licenciés existant à la date de conclusion de l'accord, détenus ou codétenus par Valbiotis et/ou licenciés exclusivement à Nestlé Health Science relatifs au produit TOTUM•63 dans le domaine du prédiabète et du diabète de type 2.

21. DOCUMENTS DISPONIBLES

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège social de la Société. Le Document d'Enregistrement Universel peut également être consulté sur le site internet de la Société (www.valbiotis.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Peuvent notamment être consultés au siège social pendant la durée de validité du Document d'Enregistrement Universel :

- La dernière version à jour de l'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le Document d'Enregistrement Universel ;

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur. Depuis l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth 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.valbiotis.com).

22. AUTRES ÉLÉMENTS

22.1 COMPTES ANNUELS DE VALBIOTIS SA POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021 ÉTABLI SELON LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT ADMIS EN FRANCE

Bilan Actif

BILAN ACTIF						
			31/12/2021			31/12/2020
			Brut	Amort. Dépréciation	Net	Net
Capital souscrit non appelé (I)			-		-	-
ACTIF IMMOBILISE	IMMOS INCORPORELLES	Frais d'établissement	-	-	-	-
		Frais de développement	-	-	-	-
		Concessions, brevets et droits similaires	1 095 183	139 238	955 945	868 843
		Fonds commercial (dont droit au bail)	-	-	-	-
		Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-
		Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles	-	-	-	-
	IMMOS CORPORELLES	Terrains	-	-	-	-
		Constructions	-	-	-	-
		Installations techniques, matériel et outillage industriels	179 218	164 387	14 831	32 271
		Autres immobilisations corporelles	1 050 451	655 628	394 823	508 434
		Immobilisations en-cours	-	-	-	153 180
		Avances et acomptes	-	-	-	-
	IMMOS FINANCIERES	Particip.évaluées selon la méth.de mise en équivalence	-	-	-	-
		Autres participations	68	-	68	-
		Créances rattachées à des participations	-	-	-	-
		Autres titres immobilisés	-	-	-	-
Prets		-	-	-	-	
Autres immobilisations financières		262 329	-	262 329	233 921	
TOTAL (II)			2 587 248	959 253	1 627 996	1 796 648
ACTIF CIRCULANT	STOCKS	Matières premières, approvisionnements	392 163	1 373	390 790	286 080
		En-cours de production de biens	-	-	-	-
		En-cours de production de services	-	-	-	-
		Produits intermédiaires et finis	29 868	293	29 575	26 697
		Marchandises	-	-	-	-
	Avances et acomptes versés sur commandes		101 110		101 110	92 671
	Créances	Clients et acomptes rattachés	84 327	-	84 327	81 242
		Autres créances	2 661 281	-	2 661 281	2 149 605
		Capital souscrit et appelé, non versé	-		-	-
	Divers	V.M.P. (dont actions propres)	854 469	313 361	541 108	659 785
	Disponibilités	21 267 926	-	21 267 926	13 925 023	
Comptes de régularisation	Charges constatées d'avance		142 647		142 647	130 906
	TOTAL (III)		25 533 790	315 027	25 218 763	17 352 008
	Charges à répartir sur plusieurs exercices (IV)		-		-	-
	Primes de remboursement des emprunts (V)		-		-	-
	Ecart de conversion actifs (VI)		-		-	-
	TOTAL GENERAL (I à VI)		28 121 039	1 274 280	26 846 759	19 148 656

Bilan Passif

BILAN PASSIF			
Montants exprimés en Euros (EUR)		31/12/2021	31/12/2020
Capitaux propres	Capital social ou individuel (1)	973 354	770 132
	Primes d'émission, de fusion, d'apport...	32 332 685	22 207 350
	Ecart de réévaluation (2)	-	-
	Réserve légale (3)	-	-
	Réserves statutaires ou contractuelles	-	-
	Réserves réglementées (3)	435 600	435 600
	Autres réserves	-	-
	Report à nouveau	(7 589 649)	(12 966 691)
	RESULTAT D'EXERCICE (bénéfice ou perte)	(7 497 148)	1 377 042
	Subventions d'investissement	-	-
	Provisions réglementées	-	-
TOTAL (I)		18 654 842	11 823 432
Autres fonds propres	Produit des émissions de titre participatifs	-	-
	Avances conditionnées	701 125	819 234
	TOTAL (II)	701 125	819 234
Provisions pour risques et charges	Provisions pour risques	41 973	41 973
	Provisions pour charges	-	-
	TOTAL (III)	41 973	41 973
Dettes (4)	Emprunts obligataires convertibles	-	-
	Autres emprunts obligataires	-	-
	Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit (5)	5 241 568	4 293 579
	Emprunts et dettes financières divers	0	-
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	-	-
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 462 347	1 399 877
	Dettes fiscales et sociales	723 317	591 313
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	10 920	31 027
	Autres dettes	-	-
Cptes réguli.	Produits constatés d'avance (5)	10 667	148 221
	TOTAL (IV)	7 448 819	6 464 017
Ecart de conversion passifs (V)		-	-
TOTAL GENERAL (I à V)		26 846 759	19 148 656
Renvois	(1)	Ecart de réévaluation incorporé au capital	
	(2)	Dont	Réserve spéciale de réévaluation (1959)
			Ecart de réévaluation libre
	(3)	Dont réserve spéciale des plus-values à long terme	
	(4)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	
	(5)	Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques et CCP	
		-	-

Compte de Résultat

COMPTE DE RESULTAT						
Montants exprimés en Euros (EUR)			31/12/2021			31/12/2020
			France	Exportation	Total	
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises		-		-	-
	Production vendue	biens	-		-	-
		services	-		-	-
	Chiffre d'affaires nets		-	-	-	-
	Production stockée				-	-
	Production immobilisée				-	-
	Subventions d'exploitation				511 376	678 797
	Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges (9)				184 248	132 747
	Autres produits (1) (11)				10 061	7 627 649
Total des produits d'exploitation (2) (I)					705 686	8 439 192
CHARGES D'EXPLOITATION	Achat de marchandises (y compris droits de douane)				-	-
	Variation de stock (marchandises)				-	-
	Achat de matières premières et autres approvisionnements (y compris droits de douane)				363 428	400 519
	Variations de stock (matières premières et approvisionnement)				(109 253)	(25 570)
	Autres achats et charges externes (3) (6 bis)				5 903 589	4 063 240
	Impôts, taxes et versements assimilés				108 609	47 526
	Salaires et traitements				2 380 615	2 150 092
	Charges sociales (10)				879 560	763 569
	Dotations d'exploitation	Sur immobilisations			194 951	247 707
		Sur actif circulant : dotations aux provisions			2 145	-
		Pour risques et charges : dotations aux provisions			-	-
	Autres Charges (12)				185 792	467 513
Total des charges d'exploitation (4) (II)					9 909 435	8 179 526
1- RESULTAT D'EXPLOITATION (I-II)					(9 203 750)	259 667
o p. en com.	Bénéfice attribué ou perte transférée (III)				-	-
	Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)				-	-
PRODUITS FINANCIERS	Produits financiers de participation (5)				-	-
	Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (5)				-	-
	Autres intérêts et produits assimilés (5)				142 288	-
	Reprises sur provisions et transferts de charges				-	143 778
	Différences positives de charge				1	-
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				-	-
Total des produits financiers (V)					142 289	143 778
CHARGES FINANCIERES	Dotations financières aux amortissements et provisions				118 676	157 252
	Intérêts et charges assimilées (6)				72 452	41 012
	Différences négatives de change				157	-
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				-	146 421
	Total des charges financières (VI)					191 286
2- RESULTAT FINANCIER (V-VI)					(48 997)	(200 907)
3- RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I - II + III - IV + V - VI)					(9 252 746)	58 760

CHAPITRE 22 : AUTRES ÉLÉMENTS

3- RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I - II + III - IV + V - VI)			(9 252 746)	58 760
PRODUITS EXCEPT.	Produits exceptionnels sur opérations de gestion		-	-
	Produits exceptionnels sur opérations en capital		428 416	60 784
	Reprises sur provisions et transferts de charges		-	-
	Total des produits exceptionnels (7) (VII)		428 416	60 784
CHARGES EXCEPT.	Charges exceptionnelles sur opération de gestion (6bis)		-	24
	Charges exceptionnelles sur opération en capital		423 077	-
	Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		-	-
	Total des charges exceptionnelles (7) (VIII)		423 077	24
4- RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII - VIII)			5 339	60 760
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)			-	-
Impôts sur les bénéfices (X)			(1 750 259)	(1 257 522)
TOTAL DES PRODUITS (I + III + V + VII)			1 276 391	8 643 754
TOTAL DES CHARGES (II + IV + VI + VIII + IX + X)			8 773 539	7 266 712
5- BENEFICE OU PERTE (total des produits - total des charges)			(7 497 148)	1 377 042
RENOIS	(1)	Dont produits nets partiels sur opérations à long terme		
	(2) dont :	Dont produits de locations mobilières		
		Dont produits d'exploitation afférents à des exercices antér.		
	(3) dont :	Crédit-bail mobilier		387 094
		Crédit-bail immobilier		-
	(4)	Dont charges d'exploitation afférentes à des exercices antér.		
	(5)	Dont produits concernant les entreprises liées		
	(6)	Dont intérêts concernant les entreprises liées		
	(6bis)	Dont dons faits aux organ.d'intérêt général (art.238 bis du CGI)		3 000
	(9)	Dont transferts de charges		183 770
	(10)	Dont cotisations personnelles de l'exploitant (13)		-
	(11)	Dont redevances pour conces.de brevets, licences (produits)		10 000
	(12)	Dont redevances pour conces.de brevets, licences (charges)		185 631
	(13) dont	Primes/cotis.compl.facultatives		
personnelles obligatoires		-		

ANNEXES

Règles et méthodes comptables

Désignation de la société : SA Valbiotis.

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2021, dont le total est de 26 846 759 Euros, et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de 7 497 148 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2021 au 31/12/2021.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Règles générales

Les comptes annuels de l'exercice clos au 31 décembre 2021 ont été établis et présentés conformément aux règles et principes comptables généralement admis en France selon les dispositions du plan comptable, correspondant au règlement ANC n° 2014-03 du 5 Juin 2014 relatif au Plan Comptable Général (PCG) mis à jour de l'ensemble des règlements l'ayant modifié par la suite, et selon les mêmes règles et méthodes comptables que celles utilisées lors de la précédente clôture.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- Continuité d'exploitation,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- Indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

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

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euro.

Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs à titre onéreux, à leur coût de production pour les actifs produits par l'entreprise, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange.

Le coût d'une immobilisation est constitué de son prix d'achat, y compris les droits de douane et taxes non récupérables, après déduction des remises, rabais commerciaux et escomptes de règlement, de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue. Les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes liés à l'acquisition, sont rattachés à ce coût d'acquisition. Tous les coûts qui ne font pas partie du prix d'acquisition de l'immobilisation et qui ne peuvent être rattachés directement aux coûts rendus nécessaires pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner conformément à l'utilisation prévue, sont comptabilisés en charges.

Amortissements

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Matériel et outillage industriels : 3 à 5 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 3 à 10 ans
- Matériel de bureau : 3 ans
- Matériel informatique : 3 ans
- Mobilier : 3 ans
- Licences et logiciels : 1 à 3 ans

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine.

Les frais de brevets sont immobilisés et seront amortis à partir de la date d'exploitation du brevet jusqu'à la fin de la date effective d'utilisation du dit brevet.

Les valeurs résiduelles des immobilisations sont considérées comme nulles car non significatives ou non mesurables.

Stocks

Les coûts d'acquisition des stocks comprennent les prix d'achat, ainsi que les autres coûts directement attribuables au coût de revient des matières premières, des marchandises, des encours de production et des produits finis. Les rabais commerciaux, remises, escomptes de règlement et autres éléments similaires sont déduits pour déterminer les coûts d'acquisition.

Les stocks sont évalués selon la méthode du premier entré, premier sorti sur le premier semestre de l'exercice. Cependant, la mise en place d'un nouvel ERP à partir du 1^{er} juillet 2020, a entraîné une évolution de la méthode de valorisation. Dorénavant, les stocks sont évalués suivant la méthode coût moyen pondéré. L'impact sur les comptes de l'exercice a été chiffré et est non significatif.

Une dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu.

Provisions

Toute obligation actuelle résultant d'un événement passé de l'entreprise à l'égard d'un tiers, susceptible d'être estimée avec une fiabilité suffisante, et couvrant des risques identifiés, font l'objet d'une comptabilisation au titre de provision.

Frais d'émission des emprunts

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

Opérations en monnaies étrangères

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

Les créances et dettes en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan aux postes « Écarts de conversion ».

Les opérations en monnaie étrangère font l'objet d'une couverture des taux de change mise en place dès que la créance est sûre et certaine.

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques.

Produits et charges exceptionnels

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

Disponibilités

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées à leur valeur nominale.

Les valeurs mobilières de placement

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

Le coût d'acquisition est constitué :

- Prix d'achat (y compris droits et taxes non récupérables),
- Des coûts directement attribuables,
- Diminué des remises, rabais ou escomptes obtenus.

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

Achats

Les frais accessoires d'achat payés à des tiers n'ont pas été incorporés dans les comptes d'achat, mais ont été comptabilisés dans les différents comptes de charge correspondant à leur nature.

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur le montant des primes d'émission afférentes à l'augmentation de capital.

Frais de recherche et développement

Les dépenses de recherche et de développement sont intégralement passées en charge durant l'exercice où elles ont été engagées.

Indemnités de départ à la retraite

Les obligations liées aux indemnités légales ou conventionnelles de départ en retraite ont été évaluées à la date du 31/12/2021.

Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation mais d'une mention en engagements hors bilan.

La méthode retenue dans le cadre de cette étude est la méthode rétrospective des unités de crédit projetées. Elle retient comme base de salaire le salaire de fin de carrière et les droits sont calculés à partir de l'ancienneté finale proratisée.

Le coût des droits constitués ainsi calculé est ensuite actualisé en fonction des hypothèses de mortalité et de rotation du personnel, d'une probabilité de départ à l'âge légal et de la politique salariale.

Subventions et avances conditionnées

La société bénéficie d'un certain nombre d'aides, sous forme d'avances conditionnées et de subventions.

Le traitement comptable de ces dernières sera différent si la convention d'octroi de la subvention inclut des conditions suspensives ou résolutoires.

Les subventions obtenues sans aucune condition sont comptabilisées en totalité en produits d'exploitation lors de leur attribution.

Lorsque la subvention accordée doit être restituée en cas de non-respect par la société de conditions fixées dans la convention, il y a condition résolutoire. Dans ce cas la subvention est considérée comme acquise dès la signature de l'accord et les produits d'exploitation liés sont comptabilisés au rythme des dépenses correspondantes. Une partie de la subvention est alors enregistrée en « Produits constatés d'avance ».

Les créances liées à ces subventions sont portées à l'actif du bilan au poste « Autres créances ».

Une provision pour risque est constatée lorsque les objectifs fixés par la convention ne peuvent pas être atteints. Elle correspond au montant susceptible de faire l'objet d'une restitution au financeur.

Les subventions d'exploitation obtenues sous conditions suspensives, ne sont comptabilisées que lors de la levée des conditions.

Si les subventions sont accordées lorsque Valbiotis aura satisfait à certaines conditions, il y a condition suspensive. La subvention sera enregistrée en produits d'exploitation lorsque les conditions auront été réalisées. Dans ce cas, les avances reçues au titre de la subvention future seront à inscrire à un poste « Autres dettes fiscales ».

Reconnaissance du chiffre d'affaires

Le fait générateur de la comptabilisation du chiffre d'affaires (services) est constaté en fonction d'étapes prévues au contrat.

Les produits provenant de la vente de biens sont comptabilisés lorsque les biens sont livrés et que les titres de propriété sont transférés.

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 des dépenses en remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La société a reçu le remboursement du crédit d'impôt recherche sur toutes les années antérieures au cours de l'année suivant la clôture des exercices concernés.

Faits caractéristiques

Subventions

Les subventions d'exploitation sont destinées à financer les programmes de recherche.

Les subventions conditionnées qui ont été comptabilisées en produits au 31/12/2021 se sont élevées à 511 376 €.

Une subvention de 536 866 € avait été accordée par la Région Nouvelle-Aquitaine en avril 2019 portant spécifiquement sur les activités de Marketing et Business. Sur l'année 2021, les produits d'exploitation comptabilisés liés à cette subvention s'élèvent à 148 221 €. Le solde la subvention, soit 161 060 €, devrait être perçu en 2022.

Dans le cadre de la subvention FEDER-FSE accordée en 2016, la société a comptabilisé sur l'exercice des produits d'exploitation à hauteur de 363 480 € relatif aux dépenses réalisées en 2021 correspondant au solde de la subvention FEDER-FSE.

La société a également bénéficié de l'Aide Exceptionnelle aux Employeurs d'Apprentis accordée par l'État pour l'année 2020/2021 et 2021/2022 pour un montant total de 13 333 € suite à l'embauche de 3 apprentis.

Avances remboursables

Les avances remboursables sont destinées à accompagner la société dans l'aboutissement de son projet de développement et dans le renforcement de son organisation, elles ne sont pas soumises à intérêts. Elles représentent au 31/12/2021 un montant de 701 125 €.

Une avance remboursable de 205 000 € avait été accordée par Bpifrance Financement en 2014 dans le cadre d'un programme de développement du VAL63 sous condition d'une augmentation de capital de 700 000 € avant le 31/12/2016. La totalité de l'avance avait été perçue au 31/12/2018 et le premier remboursement trimestriel de 10 250 €, initialement prévu à fin décembre 2018, a été prélevé le 03/01/2019. Les remboursements en 2021 se sont élevés à 41 000 €.

Une avance remboursable de Bpifrance Financement a été accordée à hauteur de 219 000 € dans le cadre du programme VAL-63000 présenté pour 488 016 €. Le premier versement de 175 200 € avant retraitement des frais d'instruction de 6 570 € a été perçu en 2016 et le solde de 43 800 € a été versé le 20/03/2019. La date de fin du programme initialement fixée à septembre 2019 a été reportée en septembre 2020 et les remboursements s'élèveront à 13 687 € par trimestre (soit 54 750 € / an). Les remboursements en 2021 se sont élevés à 54 750 €.

Une avance remboursable FMR63 de 100 000 € versée en 2017 pour la création d'activité et le développement d'emplois a été accordée par la Caisse des Dépôts et Consignations dans le cadre du programme du maintien en matière d'emploi. Conformément au contrat, la société doit verser la somme de 2 777 € au plus tard le 5 de chaque mois civil, soit 33 324 € par an. Le premier remboursement est intervenu le 05/01/2018 et le dernier remboursement devait avoir lieu au plus tard

le 05/12/2020. Suite à la décision de la caisse des dépôts et consignation d'accorder un report pour les échéances des mois d'avril, mai et juin 2020, le dernier remboursement a eu lieu en mars 2021. Les remboursements sur l'exercice ont été de 8 359 €.

Une avance remboursable de 70 000 € de la Communauté d'Agglomération de La Rochelle a été accordée et versée en 2018 pour accompagner Valbiotis dans le cadre de son développement par la prise en charge de ses loyers sur une durée de 3 ans avec un plafond de 30% de la valeur locative vénale. Le premier remboursement d'un montant de 14 000 € qui aurait dû intervenir en octobre 2020 a été reporté sur 2021 et il sera suivi par 4 versements annuels jusqu'au mois d'octobre 2024. Les remboursements sur l'exercice ont été de 14 000 €.

Une avance remboursable d'un montant total de 520 000 € a été accordée en décembre 2019 par Bpifrance pour les programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique. La somme de 416 000 € diminuée du montant des frais d'instruction s'élevant à 15 600 € a été versée en décembre 2019 et le solde sera versé à l'achèvement des travaux. Le premier remboursement d'un montant de 26 000 € aura lieu en décembre 2022 et sera suivi de 19 échéances de 26 000 € (soit 104 000 € / an) jusqu'en septembre 2027.

Prêts

Le prêt d'amorçage de 350 000 € obtenu en 2014 d'une durée de 8 ans a été remboursé pour 70 000 € en 2021. Les remboursements trimestriels s'élèvent à 17 500 €, soit 70 000 € par an et prendront fin le 30/06/2023.

Le prêt d'amorçage de 150 000 € obtenu en 2016 est remboursable en 32 échéances trimestrielles de 7 500 € (soit 30 000 € / an) et assorti d'une retenue de garantie de 7 500 €. Les remboursements en 2021 se sont élevés à 30 000 €.

Le prêt amorçage investissement FEI pour 350 000 € d'une durée de 8 ans a été obtenu en novembre 2017. Le premier remboursement était initialement prévu en mars 2021 pour 17 500 € par trimestre (soit 70 000 € / an). Suite à la décision de Bpifrance de suspendre les échéances pour le premier semestre 2020, le premier remboursement a eu lieu en septembre 2021. Les remboursements en 2021 se sont élevés à 35 000 €.

Le prêt à taux zéro Bpifrance pour l'étude clinique REVERSE-IT sur le produit TOTUM•63 (ex-VALEDIA®) accordé en 2017 pour un montant de 350 000 € est remboursable en 20 échéances trimestrielles de 17 500 € (soit 70 000 € / an). Le premier remboursement, qui devait avoir lieu au 31/12/2019, a été prélevé en janvier 2020. Les remboursements en 2021 se sont élevés à 70 000 €.

Le prêt à taux zéro Bpifrance complémentaire pour l'étude clinique REVERSE-IT sur le produit TOTUM•63 (ex-VALEDIA®) accordé en 2017 pour un montant de 250 000 € est remboursable en 20 échéances trimestrielles de 12 500 € (soit 50 000 € / an). Après un différé d'amortissement jusqu'au 31 mars 2020, la Société aurait dû rembourser à Bpifrance la somme de 12 500 € au plus tard le dernier jour de chaque trimestre civil, soit 50 000 € par an. Les remboursements en 2021 se sont élevés à 50 000 €.

Un prêt innovation a été accordé par Bpifrance en décembre 2019 pour un montant de 110 000 € pour les programmes sur l'hypertension artérielle et la stéatose hépatique. Le contrat initial octroyait un différé d'amortissement jusqu'au 30 septembre 2022, cependant, suite à la décision de Bpifrance de suspendre les échéances pour le premier semestre 2020, la première échéance est prévue pour

31 mars 2023 et la dernière le 31 décembre 2027. La société devra rembourser à Bpifrance la somme de 22 000 € par an.

Un prêt de 1 000 000 € a été contracté en juillet 2020, entre BNP Paribas et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en février 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance, soit juillet 2021, avec un taux effectif global à 1,71% l'an. Le remboursement aura lieu une fois par an à la date d'anniversaire du prêt est l'échéance annuelle s'élèvera à 210 403 € comprenant amortissement et intérêts.

Un prêt de 1 000 000 € a été contracté en juillet 2020, entre Société Générale et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en février 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance, soit juillet 2021, avec un taux effectif global à 0,58% l'an. Le remboursement aura lieu une fois par an à la date d'anniversaire du prêt est l'échéance annuelle s'élèvera à 207 714 € comprenant amortissement et intérêts.

Un prêt de 1 000 000 € a été contracté en juillet 2020, entre Bpifrance et la Société, afin de faire face aux conséquences financières de la pandémie du Covid-19. Initialement ce prêt a été octroyé pour une durée d'un an, un avenant a été signé en avril 2021 entraînant le report et l'amortissement du prêt sur une durée de 5 ans supplémentaire à compter du lendemain de la date d'échéance, soit juillet 2021. Le premier remboursement de 50 000 € a eu lieu le 31 octobre 2021, et sera suivi de 19 versements trimestriels, soit 100 000 € par an.

Un prêt innovation a été accordé par Bpifrance en mai 2021 pour un montant de 750 000 € pour le développement clinique sur TOTUM•63 et les études préindustrielles. Conformément au contrat, après un différé d'amortissement du capital jusqu'au 31 décembre 2023, la société devra rembourser à Bpifrance la somme de 37 500 € au plus tard le dernier jour de chaque trimestre civil (soit 150 000 € par an).

Un prêt de 500 000 € a été conclu en juin 2021, entre Bpifrance et la Société, afin de renforcer la structure financière de la Société. Ce prêt d'une durée de 8 ans bénéficie d'un différé d'amortissement jusqu'au 30 septembre 2024. Les remboursements à hauteur de 25 000 € par trimestre (soit 100 000 € par an) prendront fin en juin 2029.

BSA

Suppression des 4 840 BSA Ratchets. Suite aux délibérations de l'Assemblée Générale des actionnaires en date du 7 Mars 2017 et consécutivement à l'admission des titres sur Euronext Growth, la totalité des 4 840 BSA Ratchets est caduque.

- 287 BSA Partenaires :

Émis sur décision de l'Assemblée Générale en date du 19 Novembre 2014.

Période de souscription : 7 ans.

Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription de 100 actions ordinaires.

Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 7 ans.

Condition d'exercice : les bons ont été libérés intégralement à la souscription.

Au 31/12/2019, 287 avaient été souscrits.

- 326 BSA COS 2016-1 :

Émis sur décision de l'Assemblée Générale en date du 10 Mars 2016.

Période de souscription : 5 ans.

Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription de 100 actions ordinaires.

Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 5 ans.

Condition d'exercice : les bons ont été libérés intégralement à la souscription.

Au 31/12/2019, 134 bons avaient été souscrits.

Par décision de l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire du 7 Mars 2017, toutes les délégations conférées au Président et/ou tout autre organe compétent ont été rendues caduques. Par conséquent, les 192 BSA COS 2016-1 non encore exercés sont déclarés caduques.

- 36 471 BSA 2017-1, 31 607 BSA 2017-2 et 4 863 BSA 2017-3 :

Suite à la 28^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire du 7 Mars 2017, le Directoire a décidé le 26 Octobre 2017 de faire usage de sa délégation et a émis 72 941 BSA 2017 répartis en 3 tranches distinctes.

Période de souscription : 7 ans.

Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire.

Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 7 ans.

Condition d'exercice : les bons ont été libérés intégralement à la souscription.

Les 72 941 BSA ont été attribués au 31/12/2017.

- 27 684 BSA 2018-1, 27 685 BSA 2018-2 et 27 685 BSA 2018-3 :

Suite à la 12^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire du 15 Mai 2018, le Directoire a décidé le 19 Avril 2019 de faire usage de sa délégation et a émis 83 054 BSA 2018 répartis en 3 tranches distinctes.

Période de souscription : 7 ans.

Droit de souscription : chaque bon donne droit à la souscription d'une action ordinaire.

Terme de l'option : les bons pourront être exercés pendant 7 ans.

Condition d'exercice : les bons ont été libérés intégralement à la souscription.

Les 83 054 BSA ont été attribués au 31/12/2019.

BSPCE

Attribution de cent-neuf mille quatre cent douze (109 412) BSPCE 2017, dans les propositions et au profit des bénéficiaires suivants, à savoir :

- 54 706 BSPCE 2017 ordinaires :

Trente-trois mille six cent un (33 601) BSPCE 2017 Ordinaires attribués aux membres du Directoire, sous réserve que leur mandat soit effectif au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Ordinaires.

Quatre mille six cent quatre-vingt-douze (4 692) BSPCE 2017 Ordinaires attribués aux Directeurs de département, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Ordinaires.

Seize mille quatre cent treize (16 413) BSPCE 2017 Ordinaires attribués aux salariés, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions depuis au moins un an au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Ordinaires.

- 54 706 BSPCE 2017 Performances :

Trente-trois mille six cent un (33 601) BSPCE 2017 Performances attribués aux membres du Directoire, sous réserve que leur mandat soit effectif au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Performances.

Quatre mille six cent quatre-vingt-douze (4 692) BSPCE 2017 Performances attribués aux Directeurs de département, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Performances.

Seize mille quatre cent treize (16 413) BSPCE 2017 Performances attribués aux salariés, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions depuis au moins un an au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2017 Performances.

Émission et attribution de cent vingt-quatre mille cinq cent quatre-vingts (124 580) BSPCE 2018, dans les propositions et au profit des bénéficiaires suivants, à savoir :

- 124 580 BSPCE 2018 :

Soixante-quatorze mille sept cent quarante-huit (74 748) BSPCE 2018 attribués aux membres du Directoire, sous réserve que leur mandat soit effectif au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2018.

Sept mille quatre cent soixante-quatorze (7 474) BSPCE 2018 attribués aux Directeurs de département, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2018.

Dix-sept mille deux cent douze (17 212) BSPCE 2018 attribués aux salariés, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions depuis au moins un an au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2018.

Les 25 146 BSPCE 2018 restant à attribuer au 31/12/2019 ont été attribués en totalité en 2020 aux membres du Directoire.

Émission et attribution de trois cent soixante mille huit cent vingt-cinq (360 825) BSPCE 2019, dans les propositions et au profit des bénéficiaires suivants, à savoir :

- 360 825 BSPCE 2019 :

Cent soixante-seize mille huit cent sept (176 807) BSPCE 2019 attribués aux membres du Directoire, sous réserve que leur mandat soit effectif au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2019.

Onze mille trois cent soixante-dix (11 370) BSPCE 2019 attribués aux Directeurs de département, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2019.

Soixante-quatre mille quatre cent (64 400) BSPCE 2019 attribués aux salariés, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions depuis au moins un an au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2019.

Cent huit mille deux cent quarante-huit (108 248) BSPCE 2019 attribués aux membres du Conseil de Surveillance, sous réserve que leurs mandats soient effectifs au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2019.

Émission et attribution de trois cent quatre-vingt-huit mille huit cent treize (388 813) BSPCE 2020, dans les propositions et au profit des bénéficiaires suivants, à savoir :

- **388 813 BSPCE 2020 :**

Deux cent treize mille huit cent soixante-quinze (213 875) BSPCE 2020 attribués aux membres du Directoire, sous réserve que leur mandat soit effectif au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2020.

Douze mille deux cent quatorze (12 214) BSPCE 2020 attribués aux Directeurs de département, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2020.

Soixante-neuf mille trois cent quatre-vingt-dix-sept (69 397) BSPCE 2020 attribués aux salariés, sous réserve qu'ils exercent, de façon continue, leurs fonctions depuis au moins un an au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2020.

Quatre-vingt-treize mille trois cent vingt-sept (93 327) BSPCE 2020 attribués aux membres du Conseil de Surveillance, sous réserve que leurs mandats soient effectifs au sein de la société à la date d'exercice des BSPCE 2020.

BSA – BSPCE AU 31/12/2021

Dénomination	Nombre de bons autorisés	Décision d'autorisation	Nombre de bons émis	Nombre de bons souscrits	Prix du bon	Nombre de bons caducs	Nombre de bons exercés	Nombre en circulation	Date limite d'exercice	Nombre d'actions à souscrire	Prix de souscription de l'action	Montant maximal de l'augmentation des capitaux propres
BSA Partenaires	287	19/11/2014	287	287	0,10 €	-	287	-	19/11/2021	-	1,45 €	- €
BSA COS 2016-1	326	10/03/2016	134	134	1,00 €	-	134	-	10/03/2021	-	1,45 €	- €
BSA 2017-1	36 471	26/10/2017	36 471	36 471	0,50 €	-	-	36 471	25/10/2024	36 471	5,99 €	218 461,29 €
BSA 2017-2	31 607	26/10/2017	31 607	31 607	0,50 €	-	-	31 607	25/10/2024	31 607	5,99 €	189 325,93 €
BSA 2017-3	4 863	26/10/2017	4 863	4 863	0,50 €	-	-	4 863	25/10/2024	4 863	5,99 €	29 129,37 €
BSPCE 2017 Ordinaires	54 706	31/05/2018	54 706	42 987	- €	1 511	-	41 476	31/05/2028	41 476	7,93 €	328 904,68 €
BSPCE 2017 Performance	54 706	31/05/2018	54 706	42 987	- €	1 871	-	41 116	31/05/2028	41 116	7,93 €	326 049,88 €
BSPCE 2017 Ordinaires	54 706	19/04/2019	54 706	11 719	- €	-	-	11 719	19/04/2029	11 719	4,04 €	47 344,76 €
BSPCE 2017 Performance	54 706	19/04/2019	54 706	11 719	- €	-	-	11 719	19/04/2029	11 719	4,04 €	47 344,76 €
BSA 2018-1	27 684	19/04/2019	27 684	27 684	0,50 €	-	-	27 684	19/04/2026	27 684	4,04 €	111 843,36 €
BSA 2018-2	27 685	19/04/2019	27 685	27 685	0,50 €	-	-	27 685	19/04/2026	27 685	4,04 €	111 847,40 €
BSA 2018-3	27 685	19/04/2019	27 685	27 685	0,50 €	-	-	27 685	19/04/2026	27 685	4,04 €	111 847,40 €
BSPCE 2018	124 580	19/04/2019	124 580	99 434	- €	-	11 000	88 434	19/04/2029	88 434	4,04 €	357 273,36 €
BSPCE 2018	25 146	19/03/2020	25 146	25 146	- €	-	4 191	20 955	19/03/2030	20 955	2,58 €	54 063,90 €
BSPCE 2019	360 825	19/03/2020	360 825	360 825	- €	4 600	85 307	270 918	19/03/2020	270 918	2,58 €	698 968,44 €
BSPCE 2020	388 813	26/01/2021	388 813	388 813	- €	2 393	-	386 420	25/01/2031	386 420	6,53 €	2 523 322,60 €
TOTAL	1 274 796		1 274 604	1 140 046		10 375	100 919	1 028 752		1 028 752		5 155 727,13 €

Opérations sur capital

En avril 2021, la Société a annoncé le lancement d'une augmentation de capital par placement privé via la construction accélérée d'un livre d'ordres pour un montant d'environ 12 millions d'euros qui s'est élevée au final à 15 millions d'euros. Cette augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, a été exclusivement réservée à des investisseurs qualifiés, tels que visés au point (e) de l'article 2 du règlement (UE) n°2017/1129 du 14 juin 2017.

Cette augmentation de capital a donné lieu à la création de 1 930 000 actions nouvelles au prix unitaire de 7,80 euros, prime d'émission incluse, soit 0,10 euro de valeur nominal et 7,70 euros de prime d'émission, pour un montant total brut de 15 054 000 euros.

Au cours de l'exercice, 179 BSA Partenaires et 104 BSA COS₂₀₁₆₋₁ ont été exercés ayant donné lieu à la création de 28 300 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,1 €.

Au cours de ce même exercice, 15 191 BSPCE₂₀₁₈ et 58 736 BSPCE₂₀₁₉ ont été exercés par les collaborateurs de la Société ayant donné lieu à la création de 73 927 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,1 €.

Autres éléments significatifs

Pour la dernière année, la Société Valbiotis est reconnue Jeune Entreprise Innovante et bénéficie d'une exonération de charges sociales.

Sur l'exercice la Société a poursuivi ses activités de recherche et de développement éligible au Crédit Impôt Recherche.

Le Crédit Impôt Recherche a été évalué à hauteur de 1 750 259 €.

Au cours de cet exercice, la Société a avancé sur tous les fronts avec la poursuite du développement de TOTUM•63 sur le prédiabète, le lancement et la fin de recrutement de l'étude de Phase II pour TOTUM•070 sur le LDL-cholestérol et l'annonce de nouveaux résultats précliniques probants, les avancées précliniques sur TOTUM•854 sur l'hypertension artérielle et l'annonce et l'initiation du développement clinique, la consolidation de la visibilité financière de la Société avec l'augmentation de capital par placement privé de 15 M € en avril 2021, la poursuite de la structuration de la Société avec la certification ISO 9001 et le recrutement de Monsieur Sébastien BESSY en tant que Directeur des Opérations Marketing et Commerciales.

➤ Poursuite de la dernière phase de développement clinique de TOTUM•63.

En avril 2020 et à la suite de l'accord signé avec Nestlé Health Science, la Société a annoncé le lancement de la dernière phase de développement clinique de TOTUM•63. Cette dernière étude clinique (REVERSE-IT) a été conçue avec les équipes de Nestlé Health Science et est intégralement financée par le partenariat. La Société a annoncé, en juillet 2020, l'obtention des autorisations pour lancer cette étude clinique puis la Première Visite du Premier Patient ce qui a entraîné le versement d'un premier paiement d'étape de 3 millions de francs suisses de la part de Nestlé Health Science.

Cette étude est randomisée et contrôlée contre placebo, avec le même objectif principal (la réduction de la glycémie à jeun), la même dose testée (5 g/jour) et les mêmes conditions d'utilisation (trois prises par jour pendant 6 mois) que la précédente étude de Phase II dont les résultats positifs ont été publiés à l'été 2019. Menée dans une population plus large (600 personnes), cette étude poursuivra également des objectifs cliniques approfondis, avec trois bras d'étude. La fréquence de trois prises par jour, pour une dose totale quotidienne de 5 g, sera testée contre placebo (200 sujets recevant TOTUM•63 dans un bras et 200 sujets recevant un placebo dans le deuxième bras). Le critère principal est la réduction de la glycémie à jeun contre placebo, avec une fréquence de trois prises par jour. Un troisième bras sur 200 sujets en ouvert testera une fréquence de deux prises par jour, pour une même dose totale quotidienne de 5 g.

L'étude évaluera plusieurs autres critères métaboliques de haut intérêt pour les prédiabétiques et les diabétiques de type 2 non traités (stade précoce).

L'objectif principal de cette étude est donc de confirmer les résultats positifs de Phase II sur la glycémie à jeun, facteur de risque bien établi du diabète de type 2, en vue d'obtenir des allégations santé fortes. REVERSE-IT s'est poursuivie au cours de l'exercice 2021, le recrutement est en cours. L'étude est réalisée dans plus de 50 centres cliniques à l'international. En janvier 2022, la Société a annoncé une fin de recrutement prévu au cours du deuxième trimestre 2022 pour des résultats attendus au quatrième trimestre 2022 (initialement prévus mi-2022).

➤ **Lancement de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF de l'Université Laval à Québec.**

En juin 2021, la Société a annoncé la réalisation de l'étude clinique de mode d'action sur TOTUM•63 par l'INAF (Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels) de l'Université Laval à Québec, en partenariat avec Nestlé Health Science.

Cette étude clinique a été co-conçue par les équipes de Valbiotis, les experts de l'INAF et ceux de Nestlé Health Science, dans le cadre du partenariat stratégique global avec Nestlé Health Science. L'étude explorera le mode d'action de TOTUM•63 chez l'Homme et fournira des données additionnelles pour appuyer la communication scientifique et accompagner la commercialisation de cette substance active sur le marché du prédiabète.

Cette étude, destinée à renforcer la valeur scientifique et commerciale de TOTUM•63, figure dans le plan de développement établi avec Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique global sur TOTUM•63. Elle fera l'objet de paiements d'étapes, dédiés notamment à son financement. Pour soutenir cette collaboration scientifique et le développement d'activités de R&D de Valbiotis en Amérique du Nord, la Société a annoncé également l'ouverture d'une filiale qui accueille depuis septembre 2021 une salariée à temps plein chargée de la coordination scientifique. Le projet de recherche mené dans le cadre de cette collaboration sera éligible au Programme de la recherche scientifique et du développement expérimental (RS&DE) canadien (système équivalent au CIR en France).

➤ **Obtention du brevet en Chine, vaste marché potentiel pour la prévention du diabète de type 2 et des maladies métaboliques.**

En mai 2021, la Société a annoncé l'obtention du brevet pour sa substance active TOTUM•63 en Chine. Ce brevet octroie une large protection sur la composition et l'utilisation de TOTUM•63 pour la prévention du diabète de type 2 et des maladies métaboliques, accordée par l'Administration Nationale Chinoise de la Propriété Intellectuelle. Ce brevet accorde un monopole d'exploitation en Chine, l'un des pays les plus touchés par les maladies métaboliques dans le monde, où la prévalence du prédiabète dans la population adulte est estimée à 35%⁸¹, soit 390 millions de personnes⁸², et celle du surpoids et de l'obésité à 50%. Valbiotis concrétise ainsi sa stratégie de protection globale, avec le brevet TOTUM•63 désormais acquis dans près de 50 pays incluant l'Europe, les États-Unis et la Chine, en vue de la commercialisation mondiale en partenariat avec Nestlé Health Science.

⁸¹ Limin Wang et al. JAMA. 2017 ;317(24) :2515-2523

⁸² Chinese national nutrition and chronic disease report 2020, Commission Nationale de la santé.

www.scienceetavenir.fr/sante/plus-d-un-chinois-sur-deux-desormais-en-surpoids_150360 (publié le 217 avril 2021)

➤ **Premières publications d'articles scientifiques dans trois revues internationales.**

En juin 2021, la Société a annoncé la publication des premiers articles scientifiques sur TOTUM•63 dans trois revues internationales, décrivant son mécanisme d'action. Les articles scientifiques, présentant des résultats précliniques et cliniques de Phase I/II de TOTUM•63, ont été acceptés et publiés dans trois revues internationales à comité de lecture : l'American Journal of Physiology – Endocrinology and metabolism, l'International Journal of Obesity et Nutrients.

Ces premières publications constituent une validation par la communauté scientifique des travaux réalisés dans le cadre du programme de R&D de TOTUM•63 depuis sa genèse en 2014. Elles sont les premières d'une série de plusieurs publications prévues sur cette substance active. Ces articles scientifiques sont publiés en concertation avec Nestlé Health Science dans le cadre du partenariat stratégique global, pour aider la communauté scientifique à mieux comprendre le mécanisme d'action de TOTUM•63, pour préparer la communication scientifique et la commercialisation de cette substance active sur le marché du prédiabète.

➤ **TOTUM•070, destiné à réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire**

TOTUM•070 est une substance active innovante issue d'extraits de plantes alimentaires, sans phytostérols ni levure rouge de riz, développé pour agir sur le métabolisme des lipides chez les personnes hypercholestérolémiques. L'objectif de la substance active TOTUM•070 est de répondre aux différents besoins posés par la problématique de la dyslipidémie légère à modérée qui représente un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires. Au terme de son développement, ce nouveau produit de nutrition santé sera notamment positionné chez des personnes présentant une hypercholestérolémie-LDL, pour des taux jusqu'à 190 mg/dL, avec un risque cardiovasculaire global modéré. TOTUM•070 pourrait être conseillé dans cette large population pour qui aucun traitement médicamenteux n'est actuellement recommandé en première intention, avec un objectif : réduire le taux de LDL-cholestérol et à travers lui le risque cardiovasculaire global.

En février 2021, la Société a été autorisée à lancer l'étude clinique multicentrique de Phase II, HEART. La Société a reçu l'avis favorable du CPP (Comité de Protection des Personnes) et l'autorisation de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) permettant le lancement opérationnel de l'étude HEART. Cette étude clinique randomisée, en double-aveugle contre placebo, inclut 120 personnes présentant une hypercholestérolémie-LDL légère à modérée non traitée. Son critère principal est la réduction du taux sanguin de LDL-cholestérol facteur de risque cardiovasculaire. Ce même mois de février, la Société a annoncé la Première Visite du Premier Patient dans cette étude clinique. En septembre 2021, la Société a annoncé la fin du recrutement de l'étude clinique et la divulgation des résultats de l'étude au cours du deuxième trimestre 2022.

La Société a également annoncé, en parallèle de cette étude, le lancement en 2021 d'une étude de biodisponibilité et de mode d'action sur TOTUM•070, menée en ouvert sur 10 volontaires, qui livrera également ses résultats au 2^{ème} trimestre 2022. Elle combine évaluation clinique, étude de biodisponibilité, identification des métabolites et explorations mécanistiques in vitro sur des lignées cellulaires humaines.

En novembre 2021, la Société a présenté des résultats précliniques positifs au congrès annuel de l'American Heart Association (AHA), principale société savante américaine dans le domaine cardiovasculaire. Ces résultats sont issus de deux études approfondies réalisées conjointement par la plateforme préclinique de Valbiotis et l'Université de Leiden (Pays-Bas). Ces résultats montrent une

réduction dose-dépendante de 38 à 47 % du « mauvais »⁸³ cholestérol (dont le LDL-cholestérol) par TOTUM•070, ainsi qu'une réduction du cholestérol total et des triglycérides sanguins, dans deux modèles in vivo prédictifs de la physiologie humaine. Ces études ont également apporté de premières données en faveur d'un mode d'action multicible de TOTUM•070, avec des effets dévoilés sur l'intestin et le foie, impliquant le métabolisme des lipides et l'inflammation. Ces résultats sont très prometteurs pour le développement clinique de TOTUM•070.

Ce programme de développement clinique et préclinique fournira en 2022 des données complètes pour positionner TOTUM•070 comme une innovation de rupture sur le marché de la prévention du risque cardiovasculaire.

➤ **TOTUM•854, destiné à réduire la pression artérielle, dont l'élévation constitue un facteur de risque cardiovasculaire**

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication hypertension artérielle comme annoncé dans le rapport financier annuel 2019 déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•854, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•854 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique.

En mars 2021, la Société a annoncé qu'elle avait été sélectionnée pour présenter des résultats de TOTUM•854 au congrès annuel de l'European Society of Hypertension (ESH) et de l'International Society of Hypertension (ISH) en avril 2021. Ces résultats précliniques sont issus des travaux réalisés dans le cadre du partenariat académique avec le Laboratoire de Pharm-Ecologie Cardiovasculaire (LAPEC) de l'université d'Avignon ainsi qu'au sein de la plateforme de R&D de Riom. En avril 2021, la Société a donc dévoilé ses résultats précliniques positifs de TOTUM•854 dans la prévention de l'hypertension artérielle au congrès annuel de l'ESH - ISH. Ces résultats, obtenus in vivo sur des modèles prédictifs de l'hypertension humaine, ont montré que TOTUM•854 prévient efficacement l'hypertension artérielle.

Valbiotis a également annoncé l'accélération du développement de TOTUM•854 avec le lancement, notamment, de deux études cliniques de Phase II/III pour une demande d'allégation de santé. Ces études cliniques seront internationales, multicentriques, randomisées et contrôlées contre placebo dans une population présentant une élévation légère à modérée de la pression artérielle. En décembre 2021, la Société a annoncé avoir soumis aux autorités compétentes trois protocoles cliniques pour TOTUM•854 dans la réduction de la pression artérielle :

- L'étude clinique INSIGHT, étude de Phase II/III internationale, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo sera menée avec une dose de 3,7 g/jour de TOTUM•854 sur 400 volontaires. La fin de recrutement est prévue au premier semestre 2023 ;
- L'étude clinique INSIGHT 2, étude de Phase II/III internationale, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo sera menée avec une dose de 2,6 g/jour de TOTUM•854 sur 400 volontaires. La fin de recrutement est prévue au premier semestre 2023 ;
- Une étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action pour caractériser ses métabolites et identifier leurs effets sur des lignées cellulaires humaines menée en France sur 10 volontaires. Les résultats sont attendus au 4^{ème} trimestre 2022.

⁸³ Le « mauvais » cholestérol est la fraction non-HDL du cholestérol. Il regroupe les lipoprotéines à ApoB, soit le VLDL et le LDL-cholestérol.

Cette stratégie permettra à Valbiotis de construire un dossier de demande d'allégation complet. Cette accélération permettrait une commercialisation dès les résultats de la Phase II/III par un acteur majeur de la santé, soit jusqu'à 3 ans d'avance par rapport au plan initial, sur un marché de l'hypertension artérielle légère à modérée aux États-Unis et dans les principaux pays européens estimé à 1,15 milliard d'euros (étude menée en 2020 par le cabinet AEC).

➤ **TOTUM•448 pour la réduction de la stéatose hépatique/NAFL (état à risque de développer une NASH) :**

À la suite du partenariat stratégique avec Nestlé Health Science, la Société a arrêté le développement de la substance active TOTUM•63 pour l'indication stéatose hépatique, comme annoncé dans le rapport financier annuel 2019 déposé et publié le 21 avril 2020. Le développement pour cette indication continue à travers la substance active TOTUM•448, issue du programme VAL-63, comme annoncé dans le communiqué de presse du 16 avril 2020. TOTUM•448 étant composé uniquement d'extraits végétaux alimentaires, il peut entrer directement en Phase II de développement clinique. Une étude de Phase II devait être initiée au cours du second semestre 2021. En janvier 2022, la Société a actualisé le plan de développement de ce produit pour répondre au mieux aux défis imposés par ces pathologies émergentes, pour lesquelles des stratégies préventives et thérapeutiques performantes restent à bâtir. Ce plan sera basé sur une étude au design innovant, en « vie réelle », dans des centres de soins et en lien direct avec la prise en charge des patients. Combiné avec des études cliniques de mode d'action, ce travail au plus près du terrain permettra de positionner TOTUM•448 à la meilleure place dans la prise en charge de la NAFL et la NASH. Les détails du plan de développement seront annoncés par la Société ultérieurement.

➤ **Consolidation du développement de solutions de santé naturelles innovantes avec l'exploration de micro-algues produites en Nouvelle-Calédonie :**

En septembre 2021, la Société a annoncé la consolidation de son développement de solutions de santé naturelles innovantes, en intégrant l'exploration de micro-algues produites en Nouvelle-Calédonie, au travers d'un accord exclusif avec l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER. Ce programme doit permettre de valoriser une banque de souches à fort potentiel sélectionnées par l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER depuis 2013 en Nouvelle-Calédonie dans le cadre du projet de recherche conjoint « AMICAL ». Cet accord tripartite intervient plus de 8 ans après le démarrage des opérations de bioprospection des eaux côtières calédoniennes et de la sélection des espèces à fort potentiel de croissance par l'ADECAL-Technopole et l'IFREMER. Une souche de micro-algues a déjà été sélectionnée dont la montée en échelle et la production seront assurées en Nouvelle-Calédonie en bassins extérieurs (raceways). Valbiotis possèdera des droits d'exploitation exclusifs et mondiaux dans le domaine de la santé⁸⁴.

Initialement prévues à l'automne de 2021, les explorations in vitro et in vivo seront lancées en 2022 au sein de la plateforme de R&D de Valbiotis à Riom (63) ayant pour objectif de développer de nouvelles solutions de santé dans un marché mondial des micro-algues estimé à 3,8 milliards de dollars⁸⁵. Ce co-développement, à fort potentiel et cohérent avec l'expertise du végétal de Valbiotis, est financé à parts égales dans le respect du protocole de Nagoya et n'a pas d'impact sur l'horizon de trésorerie de Valbiotis.

⁸⁴ Le domaine d'exploitation est défini comme suit : « Nutraceutique, médicaments et dispositifs médicaux en santé humaine et animale dans le cadre strict de la prévention et du traitement des maladies métaboliques suivantes : diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, surpoids, obésité, NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease).

⁸⁵ Global Macroalgae Market Growth 2019-2024, Flor Market, 2019.

➤ Poursuite de la structuration de la Société et renforcement des équipes :

En mars 2021, la Société a annoncé l'obtention de la certification ISO 9001 pour ses activités de « Conception, développement et maîtrise de la production de solutions de prévention et de lutte contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires ». La norme ISO 9001 : 2015 « Système de Management de la Qualité » est internationalement reconnue et définit des exigences organisationnelles visant à améliorer la qualité, la performance et la satisfaction client. Cette démarche de certification permet de garantir et démontrer à tous les partenaires la maîtrise de l'ensemble des activités de Discovery, de Recherche préclinique, de Recherche clinique, de la production, ainsi que de la gestion de la qualité des produits.

En juin 2021, la Société a annoncé la nomination de Monsieur Sébastien BESSY, expert international en Consumer Healthcare, au poste de Directeur des Opérations Marketing et Commerciales. Précédemment Vice-Président Global Strategic Operations Consumer Healthcare au sein d'Ipsen, il possède plus de 20 années d'expérience en stratégie marketing internationale, en stratégie commerciale, en stratégie de portefeuille et en business development. Il sera responsable du déploiement global et de la coordination de la stratégie internationale liée au développement marketing et commercial de Valbiotis. Par ailleurs, Sébastien BESSY, étant membre du Conseil d'Orientation Stratégique puis du Conseil de Surveillance de Valbiotis depuis 2014, deviendra membre du Directoire à compter de sa prise de fonction. Cette nomination intervient à une période clé dans l'accélération de la croissance de Valbiotis avec déjà quatre substances actives en phase clinique.

Évènements significatifs postérieurs à la clôture

Le 6 janvier 2022, la Société a communiqué son calendrier clinique des résultats attendus en 2022 dans des indications majeures : le prédiabète, l'hypercholestérolémie et la pression artérielle. En 2022, trois substances actives du portefeuille - TOTUM•63, TOTUM•854 et TOTUM•070 - obtiendront des résultats cliniques clés pour leur commercialisation.

Le 17 février 2022, la Société a annoncé avoir reçu les autorisations pour le lancement des deux études cliniques de Phase II/III INSIGHT et INSIGHT 2, dernière étape du développement de TOTUM•854 pour la réduction de la pression artérielle. Ces autorisations permettent le lancement simultané de ces études à l'international, dont le recrutement devrait s'achever au premier semestre 2023.

Le 24 février 2022, la Société a publié son calendrier financier pour l'année 2022, avec trois dates clés :

- 15 mars : Publication du Rapport annuel 2021 ;
- 5 mai : Assemblée Générale annuelle (les modalités de participation seront précisées ultérieurement) ;
- 30 septembre : Publication du Rapport semestriel 2022.

Autres informations

Effectif

Effectif moyen du personnel : 37

EFFECTIF au 31/12/2021	Personnel salarié	Personnel mis à disposition
Mandataires	2	
Cadres	25	
Agents de maîtrise et techniciens	10	
Employés	4	
Ouvriers		
TOTAL	41	

Engagements financiers

Engagements donnés

ENGAGEMENTS DONNES	Montant en euros
Effets escomptés non échus	
Avals et cautions	
Engagements en matière de pensions	
Engagement crédit -bail mobilier	389 343
Engagement crédit-bail immobilier	
Autres engagements donnés :	134 611
<i>Engagement en matière de retraite</i>	134 611
TOTAL	523 954

Engagements reçus

ENGAGEMENTS RECUS	Montant en euros
Plafonds des découverts autorisés	
Avals et cautions	
Autres engagements reçus :	104 000
<i>Avances remboursables</i>	104 000
<i>Subvention à recevoir</i>	-
TOTAL	104 000

Crédit impôt recherche

Un crédit d'impôt recherche d'un montant de 1 750 259 € a été constaté sur l'exercice 2021 selon les règles en vigueur.

Indemnités de fin de carrière

Les engagements en matière d'indemnités de départ en retraite se chiffrent à 134 611 € au 31 décembre 2021.

La méthode retenue dans le cadre de cette évaluation est la méthode des unités de crédits projetées (ou méthode du prorata des droits au terme).

Cette méthode consiste à :

- Évaluer les flux futurs probables en se basant sur les hypothèses d'évolution des rémunérations, des droits exigibles au moment de départ à la retraite et les probabilités de présence dans l'entreprise ;
- Actualiser ces flux à la date d'évaluation afin d'obtenir la valeur actuelle probable des flux futurs (VAP) ;
- Proratiser la valeur comptable actuelle probable des flux futurs afin d'obtenir la dette actuarielle (Valeur actualisée de l'obligation). Le calcul est effectué salarié par salarié. L'engagement total de l'entreprise correspond à la somme des engagements individuels.

Les principales hypothèses retenues dans le calcul des engagements à la retraite sont les suivants :

- Variables économiques :
 - o Taux actualisation : 1,04 %
 - o Revalorisation des salaires : 2 %
 - o Charges sociales patronales : 35 % pour les cadres et 28% pour les non cadres
 - o Contribution employeur : 35 % pour les cadres et 28% pour les non cadres
 - o Obligations définies par la convention collective Pharmacie, Produits Pharmaceutiques, Parapharmaceutiques, etc.
- Variables démographiques :
 - o Taux de rotation du personnel : faible pour les cadres et faible pour les non cadres
 - o Tables de mortalité : INSEE 2018
 - o Ventilation des départ volontaires en retraite : 100 %

Honoraires commissaires aux comptes

Le montant des honoraires des commissaires aux comptes figurant au compte de résultat de l'exercice au titre de la certification des comptes est de 55 472 €.

Le montant des honoraires des commissaires aux comptes figurant au compte de résultat de l'exercice au titre des autres diligences et prestations directement liées à la mission de commissaire aux comptes est de 1 500 €.

Déficit fiscal reportable

Le total du déficit fiscal restant à reporter au 31 décembre 2021 est de 30 401 517 €.

Notes sur le bilan

Actif immobilisé

Tableau des immobilisations

		IMMOBILISATION VALEUR BRUTE			
		Montant début exercice	Augmentat.	Diminutions	Montant fin exercice
IMMO. INCORP.	Frais d'établissement et de développement				
	Autres postes d'immobilisations incorporelles	980 656	114 526		1 095 182
	TOTAL	980 656	114 526	-	1 095 182
IMMO. CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	Constructions sur sol d'autrui				
	Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
	Installations techniques, matériel et outillage industriels	179 218			179 218
	Installations générales, agencements et aménagement divers	784 993			784 993
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau et informatique, mobilier	228 983	459 090	422 613	265 460
	Emballages récupérables divers				
	Immobilisations corporelles en cours	153 180		153 180	0
	Avances et acomptes				
	TOTAL	1 346 374	459 090	575 793	1 229 670
IMMO. FINANCIERES	Particip. évaluées par mise en équivalence				
	Autres participations		68		68
	Autres titres immobilisés	233 921	30 317	1 909	262 329
	TOTAL	233 921	30 384	1 909	262 397
ACTIF IMMOBILISE		2 560 951	604 000	577 702	2 587 249

Les flux s'analysent comme suit :

		Immo. Incorporelles	Immo. corporelles	Immo. financières	Total
AUGMENTATIONS DE L'EXERCICE	Ventilation des augmentations :				
	Virements de poste à poste		153 180		
	Virements de l'actif circulant				
	Acquisitions	114 526	305 910	30 384	450 820
	Apports				
	Créations				
	Réévaluations				
	TOTAL	114 526	459 089	30 384	450 820
DIMINUTIONS DE L'EXERCICE	Ventilation des diminutions :				
	Virements de poste à poste		153 180		
	Virements vers l'actif circulant				
	Cessions		422 613	1 909	
	Scissions				
	Mises hors service				
	TOTAL	-	575 793	1 909	-

CHAPITRE 22 : AUTRES ÉLÉMENTS

Amortissements des immobilisations

		AMORTISSEMENTS			
		Début exercice	Augmentat.	Diminutions	Fin exercice
IMMO. INCORP.	Frais d'établissement et de développement				
	Autres postes d'immobilisations incorporelles	46 883	27 424		74 307
	TOTAL	46 883	27 424	-	74 307
IMMO. CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	Constructions sur sol d'autrui				
	Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
	Installations techniques, matériel et outillage industriels	146 947	17 440		164 387
	Installations générales, agencements et aménagement divers	322 147	126 633		448 780
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau et informatique, mobilier	183 395	23 454		206 849
	Emballages récupérables divers				
	Immobilisations corporelles en cours				
	Avances et acomptes				
	TOTAL	652 489	167 527	-	820 016
ACTIF IMMOBILISE		699 372	194 951	-	894 323

Actif circulant

État des créances

Le total des créances à la clôture de l'exercice s'élève à 3 251 694 € et le classement détaillé par échéance s'établit comme suit :

		Montant brut	Échéances à moins d'un an	Échéances à plus d'un an
ACTIF IMMOBILISE	Créances rattachées à des participations			
	Prêts			
	Autres	262 329		262 329
	TOTAL	262 329	-	262 329
ACTIF CIRCULANT	Créances clients et comptes rattachés	84 327	84 327	
	Fournisseurs - Avances et acomptes versés	101 110	101 110	
	Autres	2 661 281	2 661 281	
	Capital souscrit - appelé, non versé			
	Charges constatées d'avance	142 647	142 647	
	TOTAL	2 989 365	2 989 365	-
Total		3 251 694	2 989 365	262 329

Produits à recevoir

PRODUITS A RECEVOIR	Montant en euros
Clients - Factures à établir	18 773
Fournisseurs - RRR à obtenir	-
TOTAL	18 773

Capitaux propres

Composition du capital social

Le capital social s'élève à 973 354,20 € et est composé de 9 733 542 titres d'une valeur nominale de 0,10 €.

	Nombre	Valeur nominale
Titres composant le capital social au début de l'exercice	7 701 315	0,10 €
Titres émis pendant l'exercice	2 032 227	0,10 €
Titres remboursés pendant l'exercice		
Titre composant le capital social à la fin de l'exercice	9 733 542	0,10 €

Provisions

Tableau des provisions

	Début exercice	Dotation de l'exercice	Reprises utilisées de l'exercice	Reprises non utilisées de l'exercice
Litiges	41 973			
Garanties données aux clients				
Pertes sur marché à terme				
Amendes et pénalités				
Pertes de change				
Pensions et obligations similaires				
Pour impôts				
Renouvellement des immobilisations				
Gros entretien et grosses révisions				
Charges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres provisions pour risques et charges				
TOTAL	41 973	-	-	-
Répartitions des dotations et reprises de l'exercice :				
Exploitation				
Financières				
Exceptionnelles				

Comptes de régularisation

Charges constatées d'avance

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	Montant en euros
Assurances	24 971
Crédit-bail	13 979
Sous traitance	-
Documentation	-
Fournitures, réparation et maintenance	12 145
Honoraires	43 096
Location	296
Redevance logiciel	42 487
Télécommunication	361
Abonnement et cotisation	3 955
Divers	-
Publication et relations publiques	1 357
TOTAL	142 647

Produits constatés d'avance

PRODUITS CONSTATES D'AVANCE	Montant en euros
Subvention d'exploitation	10 667
TOTAL	10 667

Dettes

État des dettes

Le total des dettes à la clôture de l'exercice s'élève à 8 138 376 € et le classement détaillé par échéance s'établit comme suit :

	Montant brut	Échéance à moins d'un an	Échéance entre 1 et 5 ans	Échéance à plus d'un an
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit dont :				
- A un an au maximum et à l'origine				
- A plus d'un an à l'origine	5 931 125	1 015 483	4 381 142	534 500
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 462 347	1 462 347		
Dettes fiscales et sociales	723 317	723 317		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	10 920	10 920		
Autres dettes				
Produits constatés d'avance	10 667	10 667		
TOTAL	8 138 376	3 222 734	4 381 142	534 500
Emprunts souscrits au cours de l'exercice	1 250 000			
Emprunts remboursés sur l'exercice	423 109			

CHAPITRE 22 : AUTRES ÉLÉMENTS

Charges à payer

CHARGES A PAYER	Montant en euros
Fournisseurs - Factures non parvenues	275 102
Dettes provisionnées pour congés à payer	154 712
Personnel - Autres charges à payer	269 249
Charges sociales sur congés à payer	43 838
Charges sociales - charges à payer	41 887
Etat - Autres charge à payer	34 117
TOTAL	818 904

22.2 RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021

A l'assemblée générale de la société Valbiotis

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société VALBIOTIS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

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

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

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance, prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport.

Justification des appréciations

La crise mondiale liée à la pandémie de COVID-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons

que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble, et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Vérifications spécifiques

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

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

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

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

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-4, L.22-10-10 et L.22-10-9 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-9 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-11 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle, à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote, aux aliénations d'actions effectuées en application des articles L.233-29 et L.233-30 du code de commerce et aux participations réciproques vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

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

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

Les comptes annuels ont été arrêtés par le directoire.

Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

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

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Paris-La Défense, le 14 mars 2022

Le commissaire aux comptes

Deloitte & Associés

Benoit PIMONT

22.3 RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

A l'assemblée générale de la société VALBIOTIS

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été 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, selon les termes de l'article R.225-58 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R.225-58 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L.225-86 du code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Paris-La Défense, le 14 mars 2022

Le commissaire aux comptes

Deloitte & Associés

Benoît PIMONT