MaaT Pharma SA
Société anonyme à conseil d'administration au capital de 1.153.548,20 €
Siège social : 70 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon
808 370 100 RCS Lyon

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

(Document d'enregistrement universel tel que défini par l'article 2 du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil et dont le contenu a été établi conformément aux termes de l'Annexe 1 du Règlement Délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 relatif notamment à la forme et au contenu du prospectus)

AMF AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

Le Document d'enregistrement universel a été approuvé le 30 mars 2023 par l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF approuve ce document après avoir vérifié que les informations qu'il contient sont complètes, cohérentes et compréhensibles. Le Document d'enregistrement universel porte le numéro d'approbation suivant : R.23-007.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur faisant l'objet du Document d'enregistrement universel.

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 d'opération et, le cas échéant, un résumé et son (ses) amendement(s). Dans ce cas, la note relative aux valeurs mobilières, le résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel depuis son approbation sont approuvés séparément conformément à l'article 10 paragraphe 3, 2ème alinéa du règlement (UE) 2017/1129.

En application de l'article 19 du règlement (UE) 2017/1129 du Parlement Européen et du Conseil du 14 juin 2017, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

Pour l'exercice 2021 :
- les comptes de la société établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union Européenne pour l'exercice clos au 31 décembre 2021 et le rapport d'audit correspondant figurant au paragraphe 18.1.1 (pages 170 à 246) du document d'enregistrement approuvé par l'AMF le 5 juillet 2022 sous le numéro R.22-032.

– les comptes annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2021 et le rapport d'audit correspondant figurant aux paragraphe 18.1.1 (page 247 à 275) du document d'enregistrement approuvé par l'AMF le 5 juillet 2022 sous le numéro R.22-032.

Pour l'année 2020 :

- les comptes de la société établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union Européenne pour la période couvrant les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 ; et le rapport d'audit sur les exercices correspondants figurant respectivement aux paragraphes 18.1.1 du document d'enregistrement approuvé par l'AMF le 1er octobre 2021 sous le numéro I.21-057
- les comptes annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2020 ; et le rapport d'audit sur l'exercice correspondant figurant au paragraphe 18.1.1 du document d'enregistrement approuvé par l'AMF le 1er octobre 2021 sous le numéro I.21-057.

Les parties non incorporées soit ne sont pas pertinentes pour l'investisseur, soit figurent ailleurs dans le prospectus.

Le rapport financier annuel est directement intégré dans les différentes parties de ce document d'enregistrement universel (cf. table de correspondance au paragraphe 22).

Le document d'enregistrement universel valant rapport financier annuel au format PDF est une reproduction de la version officielle du document d'enregistrement universel valant rapport financier annuel 2022, qui a été établi au format ESEF et est disponible sur le site de la Société (https://www.maatpharma.com) ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org). Des exemplaires du présent Document d'enregistrement universel sont disponibles sans frais au siège social de MaaT Pharma SA, 70 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon.

Table des matières

1 PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE 6

2 CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES 7

3 FACTEURS DE RISQUE 8

4 INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR 39

5 APERCU DES ACTIVITES 41

6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE 115

7 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT 116

8 TRESORERIE ET CAPITAUX 124

9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE 127

10 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES 140

11 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE 141

12 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 142

13 REMUNERATIONS ET AVANTAGES 148

14 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 168

15 SALARIES 176

16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 178

17 TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES 180

18 INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR 185

19 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES 246

20 CONTRATS IMPORTANTS 277

21 DOCUMENTS DISPONIBLES 285

22 TABLES DE CONCORDANCE 286

23 ANNEXES 291

REMARQUES GENERALES

Le Document d'enregistrement universel décrit la Société telle qu'elle existe à la date d'enregistrement du Document d'enregistrement universel.

Dans le Document d'enregistrement universel, l'expression la « **Société** » ou « **MaaT Pharma** » désigne la société MaaT Pharma SA, et l'expression le « **Document d'enregistrement universel** » désigne le présent Document d'enregistrement universel.

Le Document d'enregistrement universel, établi selon l'Annexe 1 du règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017, présente les états financiers individuels au 31 décembre 2022 et états financiers consolidés au 31 décembre 2022 établis en normes IFRS et les comptes sociaux annuels de la Société en normes françaises pour l'exercice 2022 qui sont insérés au Chapitre 18 du Document d'enregistrement universel

Informations prospectives

Le Document d'enregistrement universel contient des indications sur les perspectives et la stratégie de développement de MaaT Pharma. 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 MaaT Pharma concernant notamment les marchés, les produits, la stratégie, la recherche et développement, 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 tel que modifié et le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »)), 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 importante 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 au Chapitre 5 « *Aperçu des activités* », des informations relatives à l'activité menée par MaaT Pharma et à sa position concurrentielle. Le Document d'enregistrement universel contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels celle-ci opère. 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. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées soit par des sources internes, soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes, etc.). 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. L'activité de MaaT Pharma 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.

Facteurs de risque

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits au Chapitre 3 « *Facteurs de risque* » 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. Par ailleurs, 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 le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Glossaire

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure au Chapitre 22 du Document d'enregistrement universel.

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.

Sites internet et liens hypertextes

Les références à tout site internet et les contenus des liens hypertextes figurant dans le Document d'enregistrement universel ne font pas partie du Document d'enregistrement universel.

1 PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général de MaaT Pharma.

1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

« 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. ».

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société, et que le rapport de gestion dont les informations sont reprises dans le présent document d'enregistrement universel selon la table de correspondance détaillée au paragraphe 22, présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles est confrontée ».

Fait à Lyon
Le 30 mars 2023

Hervé AFFAGARD
Directeur Général

1.3 RAPPORTS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Aucun rapport ou déclaration attribué à une personne intervenant en qualité d'expert n'est inclus dans le Document d'enregistrement universel.

1.4 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS

Certaines informations figurant dans le Document d'enregistrement universel proviennent d'études et statistiques d'organismes tiers, d'organisations professionnelles ou de chiffres publiés par des entreprises concurrentes. L'ensemble de ces sources tierces est disponible en références dans le Document d'enregistrement universel. La Société atteste que ces informations, qu'elle considère comme fiables, ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que la Société le sache à la lumière des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

1.5 DECLARATION RELATIVE AU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Le Document d'enregistrement universel a été approuvé par l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, tel que modifié.

L'AMF n'approuve ce Document d'enregistrement universel qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129, tel que modifié.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du Document d'enregistrement universel.

2 CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES

Commissaire aux comptes titulaire

ERNST & YOUNG et Autres
Membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles
Représenté par Lionel Denjean
1-2 place des Saisons
92400 Courbevoie, Paris La Défense 1, France

Nommé par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 4 juin 2021 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale à tenir au cours de l'année 2027 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026.

Commissaire aux comptes suppléant

Conformément aux dispositions de l'article L. 823-1 du Code de commerce, la Société n'a pas procédé à la désignation d'un commissaire aux comptes suppléant.

2.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRÔLEURS LÉGAUX AYANT DÉMISSIONNÉ, AYANT ÉTÉ ÉCARTÉS OU N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUVELÉS

Ancien commissaire aux comptes titulaire

Grant Thornton
Membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles
Représenté par Samuel Clochard
29 rue du Pont
92200 Neuilly-sur-Seine, France

Nommé par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 3 décembre 2014 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2021 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. L'assemblée générale du 4 juin 2021 a constaté l'arrivée à échéance du mandat de Grant Thornton en tant que commissaire aux comptes titulaire à l'issue de ladite réunion. Son mandat n'a pas été renouvelé. ERNST & YOUNG et Autres a été nommé en tant que nouveau commissaire aux comptes titulaire de la Société le même jour.

Ancien commissaire aux comptes suppléant

Institut de Gestion et d'Expertise Comptable – IGEC
Membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine, France

Nommé par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 3 décembre 2014 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2021 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. L'assemblée générale du 4 juin 2021 a constaté l'arrivée à échéance du mandat de l'Institut de Gestion et d'Expertise Comptable – IGEC, et a décidé de ne pas nommer de commissaire aux comptes suppléant à compter de cette date, conformément aux dispositions de l'article L. 823-1 du Code de commerce.

3 FACTEURS DE RISQUE

La Société a opté pour une présentation de ses facteurs de risque par catégorie. Les facteurs de risque considérés comme les plus importants sont présentés au début de chaque catégorie.

Les investisseurs sont invités à examiner attentivement toutes les informations contenues dans le Document d'enregistrement universel, y compris les facteurs de risque énoncés dans la présente Section, avant de prendre une décision d'investissement. Ces risques sont, à la date du Document d'enregistrement universel, ceux que la Société estime susceptibles d'avoir des effets défavorables significatifs sur ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats (ou sa capacité à réaliser ses objectifs) et son développement, la Société a cartographié les risques associés à son activité depuis sa création en 2014. La Société a ainsi identifié les risques potentiels, évalué leur probabilité de survenance et, chaque fois que possible, évalué leur impact négatif d'un point de vue financier, juridique, sur la réputation de la Société, ainsi que sur la réalisation des objectifs de la Société. Elle a ensuite été en mesure d'identifier et d'évaluer les moyens de maîtriser ces risques. La cartographie des risques est un outil de gestion. Elle est réexaminée périodiquement par la direction de la Société et le Conseil d'Administration, et, une fois constitué, la Société s'appuiera sur le concours du Comité d'audit pour cet examen. Lors de l'examen périodique des risques, l'ensemble des risques et des mesures d'atténuation sont passés en revue et réévalués. Cet outil est complété par une analyse détaillée des causes et des impacts en cas de survenance d'un risque important, et prend en compte les actions et les mesures de contrôle mises en œuvre par la Société. Cette méthodologie doit fournir une vision d'ensemble de l'environnement des risques affectant la Société, qui ensuite lui permettra de définir, si nécessaire, un plan d'action pour la gestion des risques ainsi que les domaines de contrôle interne et d'audit pour l'année suivante.

L'exercice de cartographie des risques a permis à la Société de résumer les principaux risques et de les regrouper dans les catégories présentées ci-après. La Société a défini six catégories de risque, sans hiérarchie entre elles.

Le tableau ci-dessous résume les principaux facteurs de risque identifiés par la Société et indique, pour chacun d'entre eux, le degré de criticité (qui associe la probabilité de leur survenance et l'ampleur de leur impact négatif sur la Société) à la date de dépôt du présent Document d'enregistrement universel, en prenant en compte les actions et mesures de contrôle mises en œuvre par la Société à cette même date. La probabilité de survenance, l'ampleur de l'impact négatif et la criticité nette des risques sont évaluées selon trois niveaux (« faible », « modéré » et « élevé »).

Catégorie de risque	*Probabilité de survenance (Élevée/modérée/faible)*	*Ampleur de l'impact négatif (Élevée/modérée/faible)*	*Criticité nette (Élevée/modérée/faible)*
Risques liés au fonctionnement de l'entreprise			
Le développement de produits suppose la conduite d'études précliniques et cliniques coûteuses, approfondies et fortement réglementées, dont le nombre, le calendrier et les résultats sont incertains.	Modérée	Élevée	Élevée
La Société ne peut garantir qu'elle obtiendra ou conservera des autorisations d'accès compassionnels / précoces (ex-ATU) ou de mise sur le marché.	Modérée	Élevée	Élevée
Nos candidats médicaments sont basés sur des médicaments dérivés du microbiome, qui constituent une nouvelle approche expérimentale d'intervention thérapeutique.	Modérée	Élevée	Élevée
Les perspectives de la Société dépendent de ses programmes de développement les plus avancés : MaaT013 et MaaT033.	Modérée	Élevée	Élevée
Tous les candidats médicaments de la Société utilisent sa plateforme technologique novatrice MET, qui n'a pas été validée commercialement à ce jour.	Modérée	Élevée	Élevée
La Société est confrontée à une concurrence importante, ce qui signifie que d'autres sociétés sont susceptibles de développer ou de commercialiser des médicaments avant la Société ou avec plus de succès.	Modérée	Modérée	Modérée
Le procédé de fabrication des candidats médicaments de la Société est complexe et n'a pas encore été porté à l'échelle requise pour répondre à la demande commerciale potentielle.	Modérée	Modérée	Modérée
La Société utilise des ressources biologiques humaines à des fins de recherche et pour la fabrication de ses produits, ce qui présente un certain nombre de risques (*e.g* contamination, environnement strictement régulé).	Faible	Élevée	Modérée
L'activité et les opérations de la Société pourraient être impactées négativement par la pandémie mondiale de COVID-19 en constante évolution.	Faible	Modérée	Modérée
Risques liés à la dépendance de la Société vis-à-vis de tiers			
La Société est dépendante de ses sous-traitants pour la conduite de ses essais précliniques et cliniques.	Modérée	Élevée	Élevée
La Société est dépendante de ses fournisseurs et sous-traitants pour la fabrication de ses candidats médicaments et de leurs composants.	Modérée	Élevée	Élevée
La Société est dépendante de la mise en place et du maintien d'accords de développement, de commercialisation, de collaboration ou de licence pour maximiser le potentiel de sa plateforme.	Modérée	Élevée	Élevée

La Société est dépendante de collaborations scientifiques pour améliorer son accès à l'innovation.	Modérée	Modérée	Modérée
Risques liés à l'organisation de la Société			
La Société ne dispose pas de ressources de vente, de marketing et de distribution et peut ne pas réussir à mettre en place sa propre infrastructure de commercialisation ou à trouver des partenaires de commercialisation.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
La Société est dépendante de certaines personnes clés et peut ne pas réussir à attirer et / ou à retenir du personnel qualifié.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
La Société est confrontée à des risques en matière de cybersécurité, de continuité opérationnelle et de performance des systèmes informatiques.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
La Société pourrait ne pas réussir à gérer sa croissance.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
Le succès de la Société dépend de sa capacité à pénétrer les marchés étrangers.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
Risques réglementaires et juridiques			
La Société opère dans un environnement juridique et réglementaire de plus en plus strict dans l'industrie pharmaceutique et évolutif et incertain en ce qui concerne les différents aspects du microbiome.	*Modérée*	*Élevée*	*Élevée*
La Société ne peut garantir avec certitude que la portée de la protection assurée par les brevets et, pour MaaT013, la désignation de médicament orphelin, suffiront à protéger la Société de la concurrence.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
Une part importante de la propriété intellectuelle de la Société réside dans le savoir-faire et les secrets de commercialisation, dont la valeur dépend de la capacité de la Société à en préserver la confidentialité.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
Les droits de développement et de commercialisation de la technologie et des candidats médicaments sont soumis, en partie, aux termes et conditions des licences accordées à la Société par des tiers, et la Société pourrait ne pas réussir à obtenir ou à ne pas maintenir les droits supplémentaires nécessaires pour ses candidats médicaments par le biais d'acquisitions et des licences.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
La Société pourrait être tenue responsable au titre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques à usage humain et en raison des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ses produits.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
La Société gère des données personnelles qui font l'objet d'une réglementation stricte, et tout manquement à cet égard serait préjudiciable.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
En tant qu'entreprise de biotechnologie, la Société pourrait être soumise à un régime de contrôle des investissements étrangers en France.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
Risques financiers			
Risque de liquidité.	*Élevée*	*Élevée*	*Élevée*

Risques liés à l'incertitude d'obtention de financements supplémentaires. La Société devra probablement mobiliser des financements supplémentaires pour continuer à financer ses opérations.	*Élevée*	*Élevée*	*Élevée*
La Société présente un historique d'exploitation limité, a enregistré des pertes chaque année depuis sa création et prévoit que les pertes nettes se poursuivront à l'avenir.	*Élevée*	*Modérée*	*Modérée*
Les actionnaires actuels et futurs de la Société peuvent subir une dilution.	*Élevée*	*Modérée*	*Modérée*
Risques liés à l'accès au crédit impôt recherche.	*Modérée*	*Modérée*	*Modérée*
Risque d'incapacité à reporter les pertes à l'avenir.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*
Risques liés à l'accès aux subventions et financements publics.	*Modérée*	*Faible*	*Faible*
Assurance et couverture des risques			
Risques liés aux assurances et à la couverture des risques de la Société.	*Faible*	*Modérée*	*Modérée*

3.1 RISQUES LIÉS AU FONCTIONNEMENT DE L'ENTREPRISE

3.1.1 Le développement de produits par la Société suppose la conduite d'études précliniques et cliniques coûteuses, approfondies et fortement réglementées, dont le nombre, le calendrier et les résultats sont incertains.

La Société mène des activités de recherche et des programmes précliniques et cliniques dans l'objectif principal de développer et de commercialiser des applications thérapeutiques pour le traitement de la dysbiose intestinale modérée à sévère chez les patients atteints d'un cancer et d'autres tumeurs malignes associées. (Pour plus de détails, voir le Chapitre 5 *« Aperçu des activités »* du présent Document d'enregistrement universel). Son candidat médicament MaaT013 a déjà été soumis à une étude clinique de phase II et la Société a commencé une étude clinique de phase III avec ce candidat médicament et son candidat médicament MaaT033 sera évalué dans une étude clinique de phase IIb. Ses autres programmes sont moins avancés, et MaaT03X faisant l'objet d'études précliniques pour une indication non divulguée de cancer solide.

Le développement d'un candidat médicament est un processus long, complexe et coûteux qui se déroule en plusieurs phases distinctes, dont chacune est coûteuse et peut entraîner l'échec ou le retard dans l'obtention de l'approbation et la commercialisation du produit. En règle générale, le délai de mise au point d'un médicament à usage humain est fréquemment supérieur à 10 ans, de la découverte de la molécule (candidat médicament) à la commercialisation effective du médicament. Les étapes du développement et de la commercialisation d'un produit pharmaceutique sont généralement les suivantes :

- recherche (études *in vitro* et *in vivo*) ;
- développement préclinique (études de pharmacologie réglementés) ;
- développement pharmaceutique (formulation, production et stabilisation du produit final) ;
- essais cliniques de phase I supposant l'administration de la molécule à des sujets humains sains afin d'évaluer sa sécurité, de répertorier les effets secondaires potentiels et d'évaluer la tolérance des sujets sains ou des patients dans certains domaines comme l'oncologie aux doses maximales administrées, ainsi que sa distribution dans l'organisme et ses effets sur le métabolisme ;
- essais cliniques de phase II, impliquant à nouveau l'administration de la molécule à des sujets humains, mais cette fois, auprès d'un petit nombre de patients souffrant de la maladie, dans le but d'établir une preuve initiale de l'efficacité thérapeutique du produit, de déterminer la posologie et d'évaluer la tolérance des patients aux doses efficaces ;
- essais cliniques de phase III, étendus à un plus grand nombre de patients souffrant de la maladie, dans le but d'établir l'efficacité thérapeutique et la tolérance du produit par rapport à ceux déjà disponibles sur le marché ou à des placebos, de manière à constituer un dossier présentant suffisamment de données qui sera soumis aux autorités réglementaires ;
- demande et obtention de l'autorisation de mise sur le marché (« **AMM** ») qui permettra la commercialisation effective du médicament ;
- études de pharmacovigilance, consacrées à la surveillance des effets indésirables des produits autorisés ; et
- études de vie réelle, postérieures à l'obtention de l'AMM, parfois réalisées pour suivre l'efficacité et la sécurité des produits autorisés.

Les essais précliniques et cliniques sont fortement réglementés et les essais cliniques doivent être autorisés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (la *Food and Drug Administration*, « **FDA** ») par le biais de l'approbation d'un nouveau médicament de recherche (*Investigational New Drug*, « **IND** »), par *l'Institutional Review Board* (« **IRB** ») compétent pour le marché américain ou par les autorités réglementaires et les comités d'éthique des pays où les essais sont menés.

Pour l'essai de phase III sur MaaT013, la conception de l'étude et le programme de développement ont été examinés par Agence Européenne du Médicament (« **EMA** »), *via* le Protocole d'Assistance et de Conseil Scientifique (*Protocol Assistance Scientific Advice*), et sont actuellement examinés par la FDA, suite à la soumission d'un IND. Les premières autorisations de l'essai clinique ont été obtenues auprès des autorités réglementaires française (ANSM), allemande (Bfarm), espagnole (AEMPS), belge (FAMPH), autrichien et italien (AIFA) pour l'étude pivot de phase III ARES pour MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte.

Pour l'essai de phase II/III sur MaaT033, la conception de l'étude et le programme de développement ont été examinés par Agence Européenne du Médicament (« **EMA** »), via le Protocole d'Assistance et de Conseil Scientifique (*Protocol Assistance Scientific Advice*).

La Société ne peut pas garantir qu'elle obtiendra les autorisations nécessaires à la conduite des essais cliniques qu'elle envisage, ni qu'elle obtiendra l'approbation de sa demande d'IND, ou que ces autorisations, si elles sont obtenues, ne seront pas suspendues. La Société ne peut garantir que les résultats des tests, essais précliniques et cliniques en cours ou qui seront réalisés au titre de ces différentes phases établiront la tolérance, la sécurité et l'efficacité de ses candidats médicaments.

En outre, les résultats obtenus au cours des études précliniques ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats des essais sur l'Homme. Par conséquent, au cours des essais cliniques de phase I, II ou III, les candidats médicaments développés par la Société peuvent s'avérer moins efficaces que prévu ou induire des effets secondaires ou une toxicité qui n'avaient pas été anticipés. L'importance des effets secondaires liés à un candidat médicament ou son efficacité moindre par rapport aux produits concurrents peuvent justifier l'abandon de son développement.

Par ailleurs, des résultats décevants enregistrés lors des premières phases de développement ne suffisent pas toujours à prendre la décision de poursuivre ou non un projet. La taille des échantillons, la durée des études et les paramètres étudiés peuvent se révéler insuffisants pour permettre une conclusion définitive et imposer des études complémentaires, ce qui peut avoir un impact négatif sur les résultats de la Société. Réciproquement, des résultats prometteurs obtenus lors des premières phases, et même à l'issue d'essais cliniques avancés, ne garantissent pas que la Société sera en mesure de commercialiser avec succès ses candidats médicaments.

Les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses candidats médicaments sont susceptibles de ne pas valider les plans de développement ou d'avoir une interprétation différente des résultats de la Société et peuvent, dans tous les cas demander la conduite de tests complémentaires ou imposer des exigences supplémentaires et imprévues au cours de ces essais. Les résultats de ces études sont donc très incertains à tous points de vue, et la Société ne peut garantir que les essais cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou qu'ils seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

La Société pourrait rencontrer des difficultés dans le recrutement et la fidélisation des patients qui participent aux essais cliniques qu'elle conduit. De telles difficultés peuvent entraîner un allongement significatif de la durée des essais cliniques prévus. En outre, une fois recrutés, les patients qui participent à ces essais peuvent suspendre ou mettre fin à leur participation à tout moment, sans avoir à se justifier. Si un trop grand nombre de participants à un essai clinique se retire, il est possible que l'analyse des résultats de l'étude concernée ne présente plus une signification statistique suffisante. Par conséquent, toute défaillance dans l'une des différentes phases d'essais cliniques d'un candidat médicament peut retarder le développement et la commercialisation du produit concerné, voire entraîner l'arrêt de son développement.

En cas de survenance de l'un des risques mentionnés ci-dessus, ou d'échec ou de retard dans la réalisation des essais cliniques relatifs à un candidat médicament, il est possible que la commercialisation du médicament concerné ne soit pas autorisée ou soit retardée, ce qui aurait des effets indésirables importants pour la Société, ses activités, ses perspectives, sa capacité à atteindre ses objectifs, sa situation financière et/ou son développement.

3.1.2 La Société ne peut garantir qu'elle obtiendra ou conservera des autorisations d'accès compassionnels / précoces (ex-ATU) ou de mise sur le marché.

La Société ne peut pas commercialiser un candidat médicament tant que les autorités réglementaires appropriées ne l'ont pas examiné et approuvé. À la date du présent Document d'enregistrement universel, aucun candidat médicament développé par la Société n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché d'une autorité réglementaire et la Société pourrait ne jamais recevoir les autorisations requises. Même si les candidats médicaments de la Société répondent à leurs critères d'évaluation de sécurité et d'efficacité lors d'essais cliniques, les autorités réglementaires peuvent ne pas terminer leurs processus d'examen en temps utile et recommander un refus d'approbation ou imposer des restrictions d'approbation.
En outre, la Société pourrait subir des retards ou des rejets en raison de changement de la législation ou d'une action de l'administration à venir, ou de modifications de la politique des autorités réglementaires pendant la période de développement du produit, des essais cliniques et du processus d'examen.

Ainsi, en Europe et aux États-Unis, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché par l'EMA ou la FDA ou toute autre autorité réglementaire de la Société ou de ses éventuels futurs partenaires commerciaux est subordonnée au respect des normes strictes imposées par les autorités réglementaires. En particulier, à la date du présent Document d'enregistrement universel, aucun produit lié au microbiome n'a été approuvé par l'EMA et un produit a été approuvé par la FDA, de sorte qu'il est difficile de déterminer le temps nécessaire ou le coût d'obtention des approbations réglementaires pour les candidats médicaments de la Société aux États-Unis ou dans l'Union européenne, et donc le temps nécessaire pour pouvoir commercialiser ses produits.

Les autorités réglementaires pourraient décider de ne pas émettre d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments de la Société, en particulier pour les raisons suivantes :

- L'efficacité et l'innocuité du candidat médicament ne sont pas finalement démontrées ;
- les résultats des essais cliniques n'atteignent pas le niveau de signification requis par les différentes autorités sanitaires ;
- le rapport entre les bénéfices attendus du produit et ses risques possibles ne serait pas suffisant ;
- les autorités sanitaires remettent en question l'interprétation par la Société des données issues des essais précliniques et cliniques ; et
- les données issues des essais précliniques et cliniques ne seraient pas suffisantes pour soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, les investigateurs principaux des essais cliniques de la Société peuvent agir en qualité de conseillers scientifiques ou de consultants et recevoir une rémunération en lien avec ces services. Dans certaines circonstances, la Société pourrait être tenue de signaler certaines de ces relations aux autorités réglementaires qui peuvent conclure qu'une relation financière entre la Société et un investigateur principal a créé un conflit d'intérêts ou a affecté l'interprétation des résultats de l'essai. Cela pourrait entraîner un retard dans l'approbation ou, au final, le refus des autorisations de mise sur le marché pour les candidats médicaments. En France, il est également obligatoire d'informer les autorités compétentes de la conclusion de tels accords entre des sociétés commercialisant des produits de santé et des professionnels de santé. La notification prendra la forme d'une déclaration ou d'une autorisation en fonction du montant versé au professionnel de santé. Il est également obligatoire de publier certains détails de ces accords sur un site Internet public spécifique.

Enfin, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ou une zone géographique donné(e) n'entraîne ni de manière systématique ni de manière immédiate l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays. Enfin, une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous conditions, ce qui nécessiterait une nouvelle phase de développement clinique de confirmation et donc des coûts supplémentaires.

À la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société a reçu de l'ANSM des autorisations d'accès compassionnels (« AAC ») (ex autorisations temporaires d'utilisations , « ATU »), depuis la réforme opérée par la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021, entrée

en vigueur le 1er juillet 2021, des autorisations d'accès compassionnel (« **AAC** ») pour le candidat médicament MaaT013 développé pour le traitement de certaines formes de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (« **aGVH** »). Cette autorisation permet à certains patients sélectionnés d'accéder à des médicaments qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché pour traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement adéquat. La société devra alors faire une demande d'accès précoce auprès de l'ANSM et de la HAS au plus tard 2 ans avant la soumission du dossier d'enregistrement en Europe. Si la société ne fait pas cette demande ou si cette demande est refusée, la société risque de ne plus bénéficier des autorisations d'accès compassionnels.

Ce régime évolue régulièrement et est soumis à des critères d'attribution stricts (voir le Chapitre 9 « *Environnement réglementaire* » du présent Document d'enregistrement universel). Il en va de même pour le calcul des indemnités nettes des médicaments sous AAC prises en charge par la sécurité sociale. Compte tenu du caractère fortement évolutif de ces régimes, le risque existe que l'AAC soit retirée ou que tout ou partie de l'indemnité versée à la Société par la sécurité sociale pour les produits sous AAC doive être remboursé. En outre, bien que des systèmes d'accès précoces (ex ATU) similaires existent dans d'autres pays que la France, ils ne sont pas systématiquement disponibles et leurs conditions varient. Cette situation crée des incertitudes quant aux perspectives de mise à disposition par la Société de ses candidats médicaments dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel.

En outre, l'octroi d'une autorisation d'accès compassionnel / précoce en France pour un candidat médicament n'implique pas que la Société se verra accorder une autorisation de mise sur le marché pour le produit.

Par ailleurs, la Société développe et peut développer certains de ses candidats médicaments en association avec un ou plusieurs autres traitements approuvés ou expérimentaux. Si l'EMA, la FDA ou d'autres agences réglementaires décident de ne pas autoriser ces traitements que la Société a choisi de tester en association avec ses candidats médicaments ou de retirer leur autorisation, ou si la sécurité, l'efficacité, la fabrication ou l'approvisionnement de ces traitements sont compromis, la Société ne sera jamais en mesure d'obtenir l'autorisation de commercialiser ses candidats médicaments dans ce cadre.

Enfin, après obtention d'une autorisation de mise sur le marché par la Société ou ses partenaires éventuels, celle-ci peut être suspendue ou retirée si les normes de fabrication ne sont pas respectées ou s'il s'avère que le bénéfice / risque des produits de la société n'est plus favorable (effets secondaires graves non identifiés pendant la phase des essais cliniques). La survenance de l'un de ces événements pourrait avoir des effets négatifs importants sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et la croissance de la Société.

3.1.3 Nos candidats médicaments sont basés sur des médicaments dérivés du microbiome, qui constituent une nouvelle approche expérimentale d'intervention thérapeutique.

Tous les candidats médicaments de la Société sont développés à partir de composants du microbiote fécal, une approche en cours d'investigation sans produit commercial approuvé à ce jour. Cette nouvelle approche thérapeutique vise à traiter certaines maladies en restaurant les fonctions clés du microbiote intestinal, à savoir l'effet barrière pour lutter contre les infections et l'homéostasie immunitaire pour traiter les pathologies liées aux maladies d'origine immunitaire. L'approche de la Société pourrait ne pas conduire au développement de produits approuvables ou commercialisables. En outre, le potentiel d'efficacité de médicaments dérivés du microbiome peut varier en fonction de l'indication et de l'utilisation dans différentes populations de patients, et également en fonction des zones géographiques.

En outre, la FDA, l'EMA ou d'autres agences réglementaires peuvent manquer d'expérience dans l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des produits basés sur des médicaments dérivés du microbiome. Les exigences réglementaires et les directives régissant les thérapies liées au microbiome sont encore en cours de développement et peuvent changer à l'avenir. Cela pourrait entraîner un processus d'examen réglementaire plus long que prévu, avec un niveau d'incertitude plus élevé que celui des autres candidats médicaments, augmenter ses coûts de développement prévus et retarder ou empêcher la commercialisation de ses candidats médicaments.

Par ailleurs, les thérapies liées au microbiome en général peuvent ne pas être acceptées par le public ou la communauté médicale. Le succès de la Société dépendra des médecins spécialisés dans le traitement des maladies ciblées par ses candidats médicaments, qui prescriront les traitements potentiels impliquant l'utilisation de ses candidats médicaments à la place ou en complément de traitements existants qui leur sont plus familiers et pour lesquels des données cliniques plus importantes peuvent être disponibles. Le succès de la Société dépendra également de l'acceptation et de l'adoption des produits qu'elle commercialise par le public. Des résultats défavorables survenant dans le cadre de la recherche et du développement dans le domaine du microbiome, concernant à la fois les candidats médicaments de la Société et d'autres produits perçus comme similaires, tels que du transfert de microbiote fécal ou « **TMF** », pourraient entraîner une publicité négative et une diminution de la demande pour tout produit que la Société pourrait développer.

Enfin, une perception négative du public ou des préoccupations éthiques pourraient amener les autorités à adopter de nouvelles lois ou réglementations qui pourraient limiter la capacité de la Société à développer ou commercialiser ses candidats médicaments.

3.1.4 Les perspectives à court terme de la Société dépendent de ses programmes de développement les plus avancés : MaaT013 et MaaT033.

MaaT013 et MaaT033 sont les seuls produits de la Société à avoir atteint la phase de développement clinique à la date du présent Document d'enregistrement universel. MaaT013 a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA.

Le développement de MaaT013 et de MaaT033 a exigé et continuera à exiger d'importants investissements en temps et en ressources financières de la part de la Société, ainsi que la mobilisation d'un nombre important de personnel qualifié de la Société. L'affectation de ressources humaines et financières à ces projets peut ne pas conduire au développement de médicaments viables et détourne ces ressources de programmes potentiellement plus prometteurs.

L'obtention de revenus à court terme de la Société dépendra largement des résultats obtenus après l'achèvement de son développement clinique pour MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte et pour MaaT033 dans les complications liées à la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH).
À ce stade, la Société a publié les premiers résultats positifs de son étude clinique de phase II HERACLES pour MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte, et a obtenu les autorisations d'essai clinique auprès des autorités réglementaires française (ANSM), allemande (Bfarm) , espagnole (AEMPS), belge (FAMPH), autrichien et italien (AIFA) pour l'étude pivot de phase III ARES pour MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte. La Société a communiqué lors de l'inclusion du premier patient à l'étude ARES le 28 mars 2022.

En outre, les résultats finaux de l'essai clinique de Phase Ib de MaaT033 ont été publiées en juin 2022, après la publication de premiers résultats intermédiaires positifs (engraftment et sécurité) en janvier 2022 ayant permis de conclure l'étude de manière anticipée.

Si la Société ne parvient pas à développer puis à commercialiser MaaT013 et/ou MaaT033, directement ou par l'intermédiaire de partenaires, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et sa croissance pourraient être significativement affectés.

3.1.5 Tous les candidats médicaments de la Société utilisent sa plateforme technologique novatrice MET, qui n'a pas été validée sur le plan commercial à ce jour.

L'activité de la Société, ainsi que sa croissance, reposent sur la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments pour traiter la maladie aiguë du greffon contre l'hôte et améliorer le traitement de diverses formes de cancer, en agissant directement sur la maladie ou en association avec d'autres traitements anticancéreux. Tous ces produits reposent sur la plateforme technologique des *Microbiome Ecosystem Therapies* (« **MET** ») de la Société, dont l'objectif est de permettre le développement et la fabrication de nouveaux candidats médicaments. Cette plateforme comprend une

plateforme propriétaire de collecte et d'analyse de données massives (GutPrint®), et une technologie de développement de bioprocédés répondant aux bonnes pratiques de fabrication dont l'objectif est de permettre le développement de nouveaux candidats médicaments (voir le Chapitre 5 *« Aperçu des activités »* du Document d'enregistrement universel).

Cependant, l'exploitation de la plateforme MET, qui n'a pas encore été exploitée commercialement à ce jour, pourrait ne pas conduire aux résultats attendus concernant les candidats médicaments existants et cette technologie pourrait ne pas permettre à la Société d'identifier et de développer de nouveaux biomarqueurs ou candidats médicaments. L'échec ou l'obtention de résultats ne correspondant pas aux attentes placées dans l'utilisation de la plateforme, dans la découverte et le développement de candidats médicaments, pourrait avoir des effets négatifs sur la société, son activité, ses perspectives, sa capacité à atteindre ses objectifs, sa situation financière et/ou son développement.

3.1.6 La Société est confrontée à une concurrence importante, ce qui signifie que d'autres sociétés sont susceptibles de développer ou de commercialiser des médicaments avant la Société ou avec plus de succès.

L'industrie biopharmaceutique se caractérise par une concurrence intense et une innovation rapide. Les concurrents de la Société peuvent être en mesure de développer d'autres médicaments capables d'obtenir des résultats similaires ou supérieurs à ceux de nos candidats médicaments. Parmi les concurrents potentiels de la Société figurent des grandes sociétés pharmaceutiques multinationales, des sociétés de biotechnologie établies, des sociétés pharmaceutiques spécialisées, des universités et d'autres établissements de recherche. De nombreux concurrents de MaaT Pharma disposent de ressources financières, techniques et humaines nettement plus importantes, telles que des équipes de recherche et développement plus nombreuses, des structures de marketing et de fabrication expérimentées et des forces de vente bien établies. Des entreprises de plus petite taille ou en phase de démarrage peuvent également se révéler être des concurrents importants, en particulier lorsqu'elles développent de nouvelles approches pour traiter des indications de maladie que les candidats médicaments visent également à traiter. Les sociétés pharmaceutiques établies peuvent, elles, investir massivement afin accélérer la découverte et le développement de nouveaux traitements, ou pour obtenir des licences pour de nouveaux produits thérapeutiques, qui pourraient alors rendre obsolètes les candidats médicaments que la Société développe. Les concurrents de la Société, seuls ou avec des partenaires collaborateurs, peuvent ainsi réussir à développer, des médicaments ou des produits biologiques plus efficaces, plus sûrs, plus faciles à commercialiser ou moins coûteux que ses candidats médicaments, ou développer des technologies propriétaires ou obtenir les brevets dont la Société pourrait avoir besoin pour le développement de ses technologies et produits. La Société estime que les principaux facteurs concurrentiels qui affecteront le développement et la réussite commerciale de ses candidats médicaments sont l'efficacité, la sécurité, la tolérance, la fiabilité, la facilité d'utilisation, le prix et la faculté de remboursement.

Dans le développement de médicaments dérivés du microbiome, la Société a connaissance de certains concurrents adoptant une approche technologique similaire à la Société, comme Seres Therapeutics, Finch Therapeutics et Rebiotix/Ferring, ainsi que d'autres concurrents, qui développent une approche technologique différente, comme Vedanta biosciences, 4D ou Caelus (pour plus de détails, voir la section 5.2.5.3 du Chapitre 5 « *Aperçu des Activités* » du Document d'enregistrement universel).*

Concernant MaaT033, la société Seres Therapeutics développe un candidat médicament (SER-155), se fondant sur une approche technologique néanmoins différente, qui fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'essais cliniques pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte. En outre, la Société est confrontée à la concurrence d'autres traitements que les thérapies liées au microbiome, qui sont conçus pour traiter les indications visées par ses candidats médicaments, notamment le traitement de la dysbiose internationale sévère et modérée chez les patients souffrant de cancer.

La Société a également connaissance d'une société Theriva Biologics (anciennement Synthetic Biologics) pour laquelle les produits développés pourraient être considérés comme concurrents de MaaT033. Le principe de ces produits est le même puisqu'il consiste à protéger le microbiote. Cependant, les produits de cette société ne sont pas développés pour moduler le microbiome comme c'est le cas pour la plateforme technologique MET - ce point étant le plus grand facteur de différenciation. Cette société biopharmaceutique est en phase clinique et innovent pour apporter des solutions visant la protection du microbiote intestinal

pendant les traitements antibiotiques. Les produits de Theriva Biologics sont des enzymes qui dégradent les antibiotiques alors que les candidats générés via la plateforme MET ont pour objectif de recoloniser le microbiote du patient. Ces produits ne sont donc pas concurrents directs de MaaT013 et MaaT033.

La Société prévoit qu'elle continuera à faire face à une concurrence intense et croissante à mesure que de nouveaux traitements entreront sur le marché et que des technologies avancées deviendront disponibles. Ses concurrents pourraient être en train de développer, ou peuvent développer à l'avenir, des produits qui sont aussi, voire davantage efficaces, ou qui sont économiquement plus attractifs que les candidats médicaments actuels ou futurs de la Société. Les produits concurrents peuvent être acceptés plus rapidement par le marché ou plus largement que ses produits, le cas échéant, et, du fait des progrès médicaux ou du développement technologique rapide des concurrents, ses candidats médicaments peuvent devenir non compétitifs ou obsolètes avant que la Société ne soit en mesure de récupérer les coûts qu'elle a engagés dans leur recherche, leur développement et leur commercialisation. Si les candidats médicaments de la Société ne sont pas compétitifs, cela peut avoir des effets négatifs importants sur son activité, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

3.1.7 Le procédé de fabrication des candidats médicaments de la Société est complexe et n'a pas encore été porté à plus grande échelle pour répondre à la demande commerciale potentielle.

Les candidats médicaments de MaaT Pharma sont des biothérapies qui se composent de bactéries et incluent d'autres micro-organismes et d'autres molécules telles que des métabolites produits par les micro-organismes ou l'hôte (humain). La fabrication des candidats médicaments de la Société implique des processus complexes, notamment l'obtention de matériels biologiques (selles humaines) auprès de donneurs tiers qualifiés pour MaaT013 et MaaT033. En raison de ces complexités, le coût de fabrication des candidats médicaments de la Société est généralement plus élevé que celui des composés chimiques à petites molécules traditionnels, et le procédé de fabrication est moins fiable et plus difficile à reproduire.

De plus, durant la phase de développement de ses candidats médicaments, la Société pourrait apporter des modifications à ces produits et à leur méthode de fabrication et d'utilisation, y compris aux procédés de fabrication, dans le but d'optimiser les processus et les résultats. De telles modifications comportent le risque de ne pas atteindre les objectifs visés et pourraient entraîner des performances différentes des candidats médicaments de la Société par rapport à leurs résultats précédents et affecter les résultats des essais cliniques planifiés ou d'autres essais cliniques futurs. Dans de telles circonstances, la FDA, l'EMA ou d'autres agences réglementaires peuvent exiger que la Société effectue des tests de comparabilité intermédiaires pour confirmer la pertinence clinique des données antérieures. Par exemple, l'optimisation du processus de lyophilisation, visant à étendre à plus grande échelle la fabrication des capsules, peut entraîner une modification du profil bactérien du produit. Dans ce cas, la comparabilité peut nécessiter des recherches menées *in vitro* (analyses complémentaires telles que la métabolomique de la métagénomique profonde), des expériences sur un modèle préclinique (*in vitro* ou *in vivo*) ou même un nouvel essai clinique comparant les deux procédés, avant et après la modification d'une étape critique.

Historiquement, les premières versions de MaaT013 ont été fabriquées à l'aide de procédés non optimisés, et la Société ne les a pas utilisés ou n'a pas l'intention de les utiliser dans des essais cliniques plus avancés ou à des fins de commercialisation. La Société a modifié, et pourrait continuer à modifier, ses procédés de fabrication, critères de libération de produits, l'intensité de la dose ou le schéma posologique, ainsi que d'autres aspects de MaaT013 afin de l'optimiser pour les essais cliniques avancés ou la commercialisation. Bien que la Société s'efforce de développer des procédés commercialement viables, cette tâche est difficile et incertaine. De plus, le déploiement à grande échelle nécessaire pour les essais cliniques avancés ou la commercialisation comporte des risques, notamment des dépassements de coûts, d'éventuels problèmes liés à l'extension des procédés, la reproductibilité des procédés, des problèmes de stabilité, la cohérence des lots et la disponibilité en temps opportun de réactifs ou de matières premières. En particulier, le procédé de fabrication le plus avancé de la Société concernant la forme native du produit est plus difficile à porter à l'échelle que le procédé de fabrication de la forme fermentée, qui est validé en laboratoire mais moins avancé. En raison de ces défis, les plans de développement clinique et/ou de commercialisation de la Société peuvent subir des retards.

En outre, la Société est toujours en train de développer et d'étendre à plus grande échelle ses procédés de fabrication, sa plateforme, et ses systèmes de qualité pour ses autres candidats médicaments. Ces produits contiennent des souches bactériennes propriétaires qui n'ont jamais été fabriquées à une échelle suffisante pour être utilisées dans des essais cliniques ou commercialisées. La Société pourrait ne pas être en mesure de fabriquer ses produits ou des composants de ses produits de manière rentable ou au niveau requis pour les essais cliniques ou la commercialisation.

Enfin, la Société devra s'assurer qu'une chaîne d'approvisionnement appropriée est mise en place pour la commercialisation de ses candidats médicaments. Certaines contraintes s'appliquent en particulier au transport et au stockage des produits. Ainsi, MaaT013 nécessite une température conservation de -80 °C. La Société pourrait ne pas être en mesure de mettre en place des partenariats commerciaux à des coûts non prohibitifs permettant de répondre ces exigences strictes, essentielles à l'efficacité et à la sécurité de certains produits qui répondent à ces exigences.

3.1.8 La Société utilise des ressources biologiques humaines à des fins de recherche et pour la fabrication de ses produits, ce qui présente un certain nombre de risques (*e.g.*, contamination, règles et des normes strictes).

La recherche et la fabrication de candidats médicaments par la Société nécessitent l'accès à des échantillons biologiques humains, principalement des échantillons de selles, mais aussi des échantillons de sang ou des biopsies de tissus.

La plateforme de traitement du microbiome de la Société repose sur des tiers pour les matériaux biologiques, y compris les selles humaines, comme par exemple Biofortis, qui garantit la sélection des donneurs et la collecte des matières fécales. Comme pour tout matériaux biologiques n'ont pas toujours répondu à ses attentes ou à ses exigences, et toute perturbation de l'approvisionnement de ces matériaux biologiques pourrait avoir des effets négatifs importants sur l'activité de la Société. Par exemple, si des matériels biologiques fournis sont contaminés par des agents pathogènes ou des organismes pathologiques, la Société ne sera pas en mesure d'utiliser ces matériels biologiques. Bien que la Société ait mis en place des processus de contrôle et des procédures de dépistage, les matériels biologiques sont susceptibles d'être endommagés et contaminés et peuvent contenir des agents pathogènes actifs ou des organismes pouvant provoquer des maladies. Alors que la Société recherche un large éventail d'agents pathogènes et d'organismes pouvant provoquer des maladies dans le cadre de son procédé de fabrication, les selles humaines données peuvent contenir des organismes dont la Société n'a pas connaissance et qui pourraient avoir des effets indésirables sur la sécurité de ses candidats médicaments et sur les résultats de ses études précliniques ou cliniques. L'émergence de nouveaux pathogènes ou organismes peut également nécessiter la mise en place d'un dépistage supplémentaire. Ce fut le cas en 2020, lorsque l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (« **ANSM** ») a demandé à la Société de mettre en place de nouvelles mesures de dépistage du risque de transmission du SRAS-CoV-2 par le donneur au receveur de matériel de TMF tout comme l'émergence de Monkeypox pour lequel les agences ont mise à jour leur règlementation qui ont été prise en compte par la Société.

Un stockage inapproprié de ces matériels, par la Société ou par des fournisseurs tiers, pourrait contraindre la Société à détruire certaines de ses matières premières ou certains de ses produits, ce qui pourrait générer des ruptures ou retards d'approvisionnement, ou nécessiter la sélection et la contractualisation d'autres fournisseurs, ce que la Société pourrait ne pas être en mesure de faire en temps voulu ou à des conditions favorables.

En outre, la Société est soumise au respect des lois et réglementations, en particulier en ce qui concerne les méthodes de collecte, d'anonymisation des données obtenues auprès des participants à la collecte d'échantillons humains et de conservation de ces données, telles que les réglementations résultant du Code de la santé publique. Se référer au facteur de risque intitulé "La société gère des données personnelles qui font l'objet d'une règlementation stricte, et tout manquement à cet égard serait préjudiciable" du présent Document d'enregistrement.

3.1.9 L'activité et les opérations de la Société pourraient être impactées négativement par la pandémie mondiale de COVID-19 en constante évolution.

L'activité et les opérations de la Société pourraient être impactées négativement par les effets de la pandémie mondiale actuelle de COVID-19, qui a entraîné diverses restrictions visant à contenir le virus, y compris des directives et des ordonnances d'ordre public qui, entre autres, et durant des périodes variables, ont exigé des populations qu'elles se confinent et des entreprises et agences gouvernementales qu'elles cessent toute activité non essentielle sur leurs sites physiques. Ont également été interdits certains rassemblements et événements ainsi que les déplacements non essentiels. Les futures politiques de travail à distance et les ordonnances gouvernementales de même nature, ainsi que les autres restrictions liées à la pandémie de COVID-19 impactant le fonctionnement de la Société, peuvent avoir un impact négatif sur la productivité de la Société et perturber ses activités de recherche et développement en cours, ainsi que ses programmes cliniques et leur calendrier. L'ampleur de cet impact dépendra, en partie, de la durée et de la sévérité des restrictions et autres limitations de la capacité de la Société à mener ses activités habituelles. De plus, ces ordonnances peuvent également avoir un impact sur la disponibilité ou le coût des matériaux, ce qui perturberait la chaîne d'approvisionnement et les efforts de fabrication de la Société et pourrait affecter sa capacité à mener les essais cliniques et les activités préparatoires en cours et planifiés. En outre, un certain nombre de vaccins contre la COVID-19 ont été approuvés par la FDA, l'EMA et d'autres agences réglementaires. La demande de vaccins et le potentiel des sites de fabrication et des matériels peuvent rendre plus difficile l'obtention des matériaux ou de créneaux de fabrication pour les produits nécessaires aux essais cliniques de la Société, ce qui pourrait entraîner des retards dans l'achèvement de ces essais. Ainsi, en raison de la pandémie de COVID-19, la Société a dû retarder le début de son essai de phase I CIMON pour MaaT033 de mars à septembre 2020.

La Société pourrait connaître à l'avenir d'autres perturbations liées à la COVID-19 et susceptibles d'avoir un impact important sur ses essais cliniques, notamment :

- des retards ou difficultés dans le cadre du lancement des sites cliniques, ou sa suspension, y compris des difficultés à recruter des investigateurs et du personnel pour les sites cliniques ;

- des interruptions de la capacité de la Société à fabriquer et à fournir des médicaments pour les essais, y compris en raison d'un manque de donneurs humains pour les selles, en partie parce que les donneurs qualifiés peuvent hésiter à se rendre dans un centre de donneurs, ou en raison de l'incapacité des fabricants et fournisseurs tiers à fournir en temps opportun un tel approvisionnement ;

- le détournement des ressources de soins de santé au détriment de la conduite des essais cliniques, y compris le détournement des hôpitaux servant de sites d'essais cliniques à la Société et du personnel hospitalier soutenant la conduite de ses essais cliniques ;

- des modifications des réglementations locales en réponse à la pandémie de COVID-19 qui peuvent obliger la Société à modifier les modalités de réalisation des essais cliniques, entraînant ainsi des coûts inattendus, ou à interrompre complètement les essais cliniques ;

- l'interruption des activités clés des essais cliniques, telles que la surveillance du site des essais cliniques, et la capacité ou la volonté des sujets à se rendre sur les sites d'essai en raison des restrictions de voyage imposées ou recommandées par les différents pays ou Etats fédéraux, les employeurs et autres ;

- les limitations des ressources des employés qui seraient autrement consacrées à la fabrication et à l'essai des produits de la Société et à la conduite de ses essais cliniques, y compris en raison de la maladie des employés ou de leur famille ou de la volonté des employés d'éviter tout contact avec de grands groupes de personnes ;

- des retards dans les interactions nécessaires avec les régulateurs locaux, les comités d'éthique et autres agences et sous-traitants importants en raison de la limitation des ressources en personnel ou de la réduction forcée des effectifs de fonctionnaires ; et

- le refus de la FDA ou de l'EMA d'accepter des données tirées d'essais cliniques réalisées dans certaines zones géographiques affectées.

La Société travaille en étroite collaboration avec ses employés et sous-traitants pour gérer les opérations liées à sa chaîne d'approvisionnement et pour atténuer les perturbations potentielles de l'approvisionnement en produits en raison de la pandémie de COVID-19. Cependant, la pandémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur les systèmes de distribution et perturber le fonctionnement de la Société. Par exemple, la pandémie de COVID-19 a eu un impact sur la collecte d'échantillons de selles par la Société, nécessitant des tests supplémentaires pour détecter la présence du virus SARS-COV 2 dans les selles recueillies.

Les impacts connus ou imprévus de la pandémie de COVID-19 peuvent avoir des effets indésirables importants sur les activités de la Société. Bien que l'impact économique ultime causé par la pandémie de COVID-19 et sa durée soient difficiles à évaluer ou à prévoir, la pandémie a entraîné, et pourrait encore entraîner, une perturbation importante des marchés financiers mondiaux, réduisant la capacité de la Société à accéder au capital, ce qui pourrait à l'avenir nuire à ses liquidités. En outre, une récession ou une correction du marché résultant de la pandémie de COVID-19 pourrait avoir un impact important sur les activités de la Société et la valeur de ses actions ordinaires.

3.2 RISQUES LIÉS À LA DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ VIS-À-VIS DE TIERS

3.2.1 La Société est dépendante de ses sous-traitants pour la conduite de ses essais précliniques et cliniques.

La Société externalise ses essais précliniques et cliniques sur MaaT013 et MaaT033 à des organismes de recherche sous contrat (« **CRO** »), et a notamment conclu un contrat important avec la société Pharmaceutical Research Associates Group B.V. (se référer à la section 20.2.6 du Document d'enregistrement universel pour davantage d'informations sur ce contrat).

Il incombe à la Société de s'assurer que ses études et essais sont menés conformément au protocole applicable, aux exigences légales et réglementaires applicables et aux normes scientifiques en vigueur. La dépendance de la Société à l'égard des CRO, ainsi que des sites cliniques et des investigateurs, ne la dégage pas de ses responsabilités réglementaires.

La Société ne contrôle pas les CRO ni les autres sites et a une influence limitée sur la performance des sites cliniques et des investigateurs. En outre, une grande partie des essais cliniques de ses candidats médicaments est réalisée hors de France, ce qui complique le cadre juridique et les modalités de contrôle de la Société.

Ainsi, si la Société, l'un de ses CRO, de ses sites cliniques ou de ses investigateurs ne respecte pas les bonnes pratiques cliniques applicables (« **GCP** »), les données cliniques générées lors des essais cliniques pourraient être considérées comme peu fiables et les autorités pourraient exiger de la Société qu'elle effectue des essais cliniques supplémentaires avant d'approuver ses demandes de commercialisation.

Par ailleurs, certains des CRO de la Société peuvent mettre fin à leurs accords respectifs avec la Société, notamment s'il peut être raisonnablement démontré que la sécurité des sujets participant aux essais cliniques de la Société justifie une telle résiliation, si la Société effectue une cession générale au profit de ses créanciers ou si elle est liquidée.

Tout défaut ou retard de la part de ces CRO pourrait avoir des conséquences sur le calendrier, ou même la poursuite des essais précliniques et cliniques des candidats médicaments MaaT013 et MaaT033, ainsi que sur la qualité des données qui doivent être conformes aux normes strictes imposées par les autorités de surveillance, et donc retarder la commercialisation des produits.

En cas de défaut, de faillite ou d'interruption des activités de ses sous-traitants ou de désaccord avec ces derniers, la Société pourrait ne pas être en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres fournisseurs en temps voulu et/ou à des conditions commerciales acceptables et donc de poursuivre des essais précliniques et cliniques de ses candidats médicaments MaaT013 et MaaT033.

3.2.2 La Société est dépendante de ses fournisseurs et sous-traitants pour la fabrication de ses candidats médicaments et de leurs composants.

La Société s'appuie sur des tiers pour fournir plusieurs matériels de départ nécessaires à la fabrication des lots expérimentaux requis pour la réalisation de ses essais cliniques et précliniques (en particulier le don de selles). Par exemple, la société collabore avec Biofortis, qui assure la sélection des donneurs et la collecte des matières fécales.

Par ailleurs, la Société a conclu un accord de fabrication avec Evonik concernant les gélules HPMC (*Hydroxypropyl methylcellulose*) vides pelliculées (revêtement gastro-résistant) utilisées pour le développement de MaaT033. Cet accord expirait à la fin de l'année 2021. La Société et Evonik ont signé un nouvel accord d'approvisionnement pour les lots cliniques afin de sécuriser l'approvisionnement en gélules HPMC à partir de l'année 2022 (pour plus de détails, voir le Chapitre 20 « *Contrats importants* » du Document d'enregistrement universel).

La Société ne peut pas garantir que ses fournisseurs resteront en activité, qu'ils auront une capacité ou un approvisionnement suffisant(e) pour répondre à ses besoins, ou qu'ils ne seront pas achetés par l'un de ses concurrents ou par une autre société qui n'est pas intéressé(e) par la poursuite de ladite collaboration. Ces fournisseurs peuvent ne pas pouvoir ou ne pas vouloir répondre à la demande future de la Société pour ses essais cliniques ou ses ventes commerciales. Ils peuvent également fournir à la Société des composants ou des matériels défectueux, ce qui pourrait gravement nuire à la réputation de la Société.

La sélection de fournisseurs supplémentaires ou de remplacement pour ces composants, matériels et procédés peut prendre beaucoup de temps et il peut être difficile d'identifier des fournisseurs de remplacement qui répondent aux exigences réglementaires. Si la Société est en mesure de trouver un fournisseur de remplacement, le fournisseur de remplacement doit être qualifié et peut nécessiter une autorisation supplémentaire de l'autorité réglementaire, ce qui pourrait entraîner un retard supplémentaire.

En outre, bien que la Société effectue certaines opérations de fabrication, pour la fabrication et le procédé de fabrication de candidats médicaments, elle s'appuie sur ABL Europe avec laquelle elle a conclu un accord d'externalisation le 12 février 2019, en vertu duquel ABL Europe est chargée de la gestion du contrôle qualité et de la livraison des lots de médicaments, et assume la responsabilité pharmaceutique. Le contrat signé entre la Société et ABL Europe a été étendu et est en vigueur jusqu'au 30 juin 2023.

A partir de mi-2023, la responsabilité pharmaceutique des lots de produits expérimentaux de MaaT Pharma sera assumée par un nouveau partenaire, dans le cadre d'un partenariat permettant de conserver le savoir-faire au sein des équipes de la Société tout en bénéficiant d'un système qualité mature. La Société s'est ainsi rapprochée de Skyepharma Production SAS en vue de conclure un contrat de prestation de services pour la construction et la maintenance de bâtiments pharmaceutiques conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), au bénéfice de la Société. Les parties ont ainsi conclu une lettre d'engagement en date du 30 septembre 2021. En février 2022, la Société a conclu un accord de partenariat avec Skyepharma pour augmenter sa capacité de production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et ainsi soutenir le développement clinique puis commercial de ses deux candidats médicaments les plus avancés (MaaT013 et MaaT033) et étendre les capacités de fabrication R&D pour sa nouvelle génération de médicaments (MaaT03x). Aux termes de ce contrat, Skyepharma s'est engagée à construire un bâtiment répondant aux normes BPF qui sera mis à la disposition exclusive de la Société afin de lui permettre d'accueillir ses équipes et ses équipements. Ce nouveau site de production, entièrement dédié à la fabrication de biothérapies issues du microbiote devrait être opérationnel courant mi-2023.Les Parties exploiteront ces installations dans le cadre d'un second accord qui a été signé en juin 2022, ce dernier restant soumis aux termes et conditions énoncés dans la lettre d'intention bilatérale signée en septembre 2021. La Société conservera la supervision de la R&D ainsi que les opérations de production clinique et commerciale de ses produits. En plus de mettre à disposition le bâtiment, Skyepharma assumera la responsabilité pharmaceutique de l'ensemble des productions cliniques et commerciales. L'accord final devrait prendre fin automatiquement sept ans après sa date d'entrée en vigueur (en fonction de la livraison effective des installations BPF) et pourra être prolongé sous réserve d'un accord mutuel des deux parties sur les conditions de ce renouvellement.

Tout défaut ou retard des fournisseurs et sous-traitants de fabrication de la Société, ou toute incapacité de la Société à établir une relation à long terme avec eux, pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût ou même la poursuite des essais précliniques et cliniques et retarder par conséquent la commercialisation des produits de la Société. Cela pourrait avoir des impacts négatifs importants sur son activité, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa croissance.

3.2.3 La Société est dépendante de la mise en place et du maintien d'accords de développement, de commercialisation, de collaboration ou de licence pour maximiser le potentiel de sa plateforme.

Bien que la stratégie de la Société consiste à devenir une société biopharmaceutique entièrement intégrée, capable de commercialiser efficacement ses produits innovants sur des marchés ciblés, eu égard au potentiel de sa plateforme propriétaire à générer de nouveaux candidats médicaments qui traitent une grande variété de maladies avec des opportunités de marché beaucoup plus importantes, la Société pourrait déterminer que certaines indications ou zones géographiques sont mieux couvertes via des collaborations avec un partenaire plus important. Par conséquent, la Société pourrait conclure des collaborations avec d'autres sociétés pour lui fournir des technologies importantes et un financement pour ses programmes et technologies jusqu'aux phases cliniques. Si la Société ne parvient pas à conclure ou à maintenir des collaborations à des conditions raisonnables, sa capacité à développer ses programmes de recherche et ses candidats médicaments existants ou futurs pourrait être retardée, le potentiel commercial de son produit pourrait changer et ses coûts de développement et de commercialisation pourraient augmenter. En outre, la Société pourrait constater que ses programmes nécessitent l'utilisation de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers, et la croissance de ses activités peut dépendre en partie de sa capacité à acquérir ou obtenir sous licence ces droits de propriété intellectuelle.

Si la Société collabore avec un tiers pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament, elle peut s'attendre à céder à ce tiers tout ou partie du contrôle sur le succès futur de ce candidat médicament. Il est possible qu'un partenaire ne consacre pas suffisamment de ressources au développement ou à la commercialisation de son candidat médicament, ou qu'il échoue d'une autre manière dans ses efforts de développement ou de commercialisation, auquel cas le développement et la commercialisation de ce candidat médicament pourraient être retardés ou interrompus et l'activité de la Société pourrait être considérablement compromise. Par ailleurs, les conditions de tout contrat de collaboration ou autre conclu par la Société peuvent ne pas être favorables ou ne pas être perçues comme favorables, ce qui peut avoir un impact négatif sur le cours de bourse des actions ordinaires de la Société. Dans certains cas, la Société pourrait être responsable de la poursuite du développement d'un candidat médicament ou d'un programme de recherche dans le cadre d'une collaboration et le paiement versé à la Société par son partenaire peut être insuffisant pour couvrir le coût dudit développement. De plus, les contrats de collaboration, de vente et de commercialisation sont complexes et longs à négocier, documenter et mettre en œuvre, et leur mise en place peut nécessiter des ressources considérables.

Si les collaborations de la Société n'aboutissent pas au succès du développement et de la commercialisation de candidats médicaments ou si l'un de nos collaborateurs met fin au contrat conclu avec la Société, cette dernière pourrait ne plus recevoir de financement de recherche ou de paiements d'étape ou de redevances au titre de cette collaboration. En outre, si l'un des partenaires de la Société met fin au contrat conclu entre eux, la Société pourrait avoir plus de difficultés à attirer de nouveaux partenaires et sa perception au sein des communautés d'affaires et financières pourrait en pâtir.

La Société pourrait ne pas être en mesure de négocier en temps voulu des collaborations, ou de les maintenir, à des conditions acceptables. Si la Société n'est pas en mesure de le faire, elle peut être amenée à freiner le développement du candidat médicament pour lequel elle cherche à collaborer, à réduire ou à retarder le programme de développement ou un ou plusieurs de ses autres programmes de développement, à retarder sa commercialisation potentielle, à réduire la portée de toute activité de vente ou de marketing ou à augmenter ses dépenses et à entreprendre des activités de développement ou de commercialisation à ses propres frais. Si la Société choisit d'augmenter ses dépenses pour financer elle-même ses activités de développement ou de commercialisation, elle peut avoir besoin d'obtenir des capitaux supplémentaires, qui peuvent ne pas être disponibles à des conditions acceptables ou ne pas l'être du tout. Si la Société ne dispose pas de fonds

suffisants, elle pourrait ne pas être en mesure de poursuivre le développement des candidats médicaments ou de les mettre sur le marché et de générer des revenus.

3.2.4 La Société est dépendante de collaborations scientifiques pour améliorer son accès à l'innovation.

La Société s'appuie sur des partenariats avec des instituts de recherche universitaires, publics et privés pour accéder à l'innovation et mener certaines de ses activités de recherche et développement (voir la section 5.4 « *Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle* » du Document d'enregistrement universel). Ainsi, la Société collabore notamment avec (i) l'INRAE (anciennement INRA) dans le cadre d'un programme de recherche sur le développement d'un processus de culture du microbiote intestinal humain et (ii) l'APHP, l'INRAE et l'Institut Gustave Roussy, pour le développement de MaaT013 et notamment l'essai de phase II PICASSO.

Si l'un de ses partenaires ne respecte pas ou résilie son contrat avec la Société ou ne travaille plus efficacement avec la Société, la recherche envisagée dans le cadre de ces partenariats pourrait être retardée ou arrêtée. L'éventuelle résiliation ou le non-renouvellement à des conditions acceptables de l'un des partenariats de la Société pourrait avoir un impact négatif sur ses activités et ses perspectives.

3.3 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

3.3.1 La Société ne dispose pas de ressources de vente, de marketing et de distribution et peut ne pas réussir à trouver des partenaires de commercialisation ou à mettre en place sa propre infrastructure de commercialisation.

La stratégie de la Société consiste à devenir une société de biopharmaceutique entièrement intégrée, capable de commercialiser efficacement ses produits innovants sur des marchés ciblés, mais à ce stade, la Société ne dispose pas des ressources ni de l'infrastructure nécessaires à la vente, à la commercialisation et à la distribution de ses candidats médicaments, s'ils venaient à être approuvés. Il est possible que la Société ne parvienne pas à mettre en place les structures de vente, de marketing, de pharmacovigilance et de négociation des prix requises. En particulier, cette mise en place nécessitera une adaptation de sa structure organisationnelle, le recrutement d'équipes dédiées et qualifiées et l'engagement de dépenses supplémentaires importantes.

Si la Société n'est pas en mesure de mettre en place une structure biopharmaceutique intégrée, ou si des retards surviennent dans cette organisation, cela pourrait avoir un effet négatif sur la commercialisation de ses produits et affecter négativement l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

En outre, afin de maximiser le plein potentiel de sa plateforme propriétaire pour d'autres domaines de la maladie et d'autres indications, la Société pourrait envisager des stratégies sélectives de commercialisation. Cependant, il est possible que :

- la Société ne réussisse pas à conclure des accords de licence pour la commercialisation de ses produits dans des conditions économiquement raisonnables ; ou
- de tels accords soient difficiles à conclure à des conditions économiquement avantageuses ; ou
- ses partenaires aient du mal ou ne parviennent pas à mettre en œuvre toutes les ressources nécessaires pour assurer le succès commercial des produits de la Société ; ou
- des litiges surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, ses partenaires peuvent concevoir ou essayer de mettre en œuvre une activité commerciale en utilisant des produits concurrents de la Société.

3.3.2 La Société est dépendante de certaines personnes clés et peut ne pas réussir à attirer et/ou retenir du personnel qualifié.

La réussite de la Société dépend fortement de ses dirigeants et de son personnel scientifique et médical, en particulier de son directeur général, Hervé Affagard, dont les services sont essentiels au succès de la mise en œuvre des stratégies de développement, de commercialisation et de réglementation des candidats médicaments de la Société.

Pour éviter ce risque, la Société a souscrit une assurance « Homme-Clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès). Toutefois, cette assurance pourrait ne pas être suffisante pour couvrir le préjudice subi.

L'indisponibilité temporaire ou permanente du CEO (M. Affagard), du CTO ou du CSO ou des équipes R&D, Clinique et Bioinformatique de la Société, pourrait entraîner une déperdition de savoir-faire et compromettre certaines activités et pourrait, à long terme, porter atteinte à la capacité de la Société à atteindre ses objectifs. La Société étant spécialisée dans une technologie émergente, le personnel scientifique qualifié susceptible de compenser l'indisponibilité temporaire ou permanente des personnes clés est limité. Toutefois, à la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société n'a pas connaissance d'une quelconque intention actuelle de l'une de ces personnes de quitter la Société.

Au fur et à mesure que la Société progresse dans ses programmes et élargit le champ de ses activités, elle devra recruter de nouveaux employés possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, les procédures de remboursement, les ventes et le marketing. Afin de retenir et d'attirer du personnel qualifié, la Société a mis en place une politique d'incitation et de fidélisation des employés (voir le Chapitre 13 « *Rémunérations et avantages* » du Document d'enregistrement universel). La Société sera confrontée à une forte concurrence de la part d'autres sociétés dans ce secteur, d'universités, d'instituts de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organisations pour recruter et retenir du personnel qualifié. Dans de telles circonstances, la capacité de la Société à recruter et/ou à retenir ses employés qualifiés dans des conditions économiquement acceptables pourrait être négativement affectée.

L'incapacité de la Société à attirer ou à retenir des personnes clefs pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs globaux et pourrait par conséquent avoir un impact négatif sur ses activités, ses résultats, sa situation financière et sa croissance.

3.3.3 La Société est confrontée à des risques en matière de cyber sécurité, de continuité opérationnelle et de performance des systèmes informatiques.

Compte tenu de sa taille, de son organisation et de son domaine d'activité, tout dysfonctionnement ou toute défaillance, y compris à la suite d'attaques de cybercriminels, des équipements, des applications informatiques ou du réseau de communication, en particulier de l'ERP, du système de messagerie électronique et des outils bio-informatiques, pourrait pénaliser l'activité et entraîner des pertes financières pour la Société. Par ailleurs, en raison de la pandémie de COVID-19, la Société est confrontée à un risque accru de cyber sécurité en raison de sa dépendance à la technologie Internet et du nombre d'employés travaillant à distance, ce qui pourrait être exploité par les cybercriminels cherchant à tirer profit d'éventuelles vulnérabilités.

Par conséquent, la sécurité des systèmes d'information est un problème important pour la Société, en particulier en ce qui a trait à la protection de ses données, notamment concernant son savoir-faire en matière de R&D et de production, ses employés et ses partenaires. La Société dispose d'un service informatique dont la mission est d'assurer la disponibilité, la continuité et les performances des services informatiques fournis, et de mettre en œuvre un programme de sécurité informatique basé sur la gestion des risques afin de garantir le contrôle et la protection des informations (confidentialité, intégrité). En outre, pendant la période de confinement, les systèmes d'information ont sensibilisé les utilisateurs finaux à la cybercriminalité.

Cependant, en cas d'attaque cybercriminelle réussie sur ses systèmes d'information, la Société pourrait être victime du vol de données confidentielles, de données personnelles, de dommages à la réputation ou à l'image de la Société, ou de l'interruption totale ou partielle de ses opérations. Compte tenu des règles strictes pouvant s'appliquer en matière de protection des données personnelles, en particulier en ce qui concerne l'obligation de mettre en œuvre des mesures de sécurité strictes et de notifier les violations de données personnelles dans des délais très courts aux autorités et, le cas échéant, aux personnes concernées, la Société

pourrait également faire l'objet de sanctions administratives, qui pourraient également être rendues publiques. Le développement de ses nouveaux produits pourrait également être affecté, ce qui pourrait nuire à la réputation de la Société, à sa situation financière, ainsi qu'à ses droits et avantages concurrentiels.

3.3.4 La Société pourrait ne pas réussir à gérer sa croissance.

La Société s'attend à ce que, si ses efforts de recherche de médicaments continuent à générer des candidats médicaments, ses candidats médicaments cliniques continuent à progresser dans leur développement. La Société se structure en société biopharmaceutique entièrement intégrée, elle aura besoin d'importants investissements supplémentaires en personnel, en gestion et en ressources. La capacité de la Société à atteindre ses objectifs de recherche, de développement et de vente dépend de sa capacité à répondre efficacement à ces demandes et à étendre son organisation interne, ses systèmes, ses contrôles et ses installations pour faire face à la croissance supplémentaire prévue par la Société.

Si la Société n'est pas en mesure de gérer efficacement sa croissance, ses activités pourraient en pâtir et sa capacité à mettre en œuvre sa stratégie commerciale pourrait en souffrir. La Société pourrait acquérir des sociétés, des activités et des produits qui compléteraient ou augmenteraient ses activités existantes. Toutefois, la Société pourrait ne pas être en mesure d'identifier les meilleures opportunités ou de réaliser des acquisitions. En cas d'acquisition, elle pourrait ne pas être en mesure de réussir à intégrer les sociétés ou activités acquises.

3.3.5 Le succès de la Société dépendra de sa capacité à pénétrer les marchés étrangers.

La rentabilité future de la Société dépend, en partie, de sa capacité ou de la capacité de ses futurs partenaires à commercialiser ses candidats médicaments sur des marchés autres que le marché français sur lequel elle opère actuellement, dans un premier temps en Europe et aux Etats-Unis. Si la Société ou ses futurs partenaires commercialisent les candidats médicaments de la Société sur des marchés étrangers, ils seront confrontés à des risques et à des incertitudes supplémentaires, notamment :

- les risques économiques ou financiers associés à une situation politique instable, aux interdictions de voyager, à l'inflation, aux droits de douane, aux barrières tarifaires, aux restrictions d'importation et d'exportation et à d'autres mesures de protection des échanges, à la fluctuation des taux de change et au contrôle des changes ;
- les difficultés associées à l'acceptation par la communauté médicale, en particulier les professionnels de santé locaux, ainsi que par les leaders d'opinion et patients clefs, en raison des différences de pratique médicale et de coutumes et de l'incertitude ou de l'inadéquation des systèmes de remboursement mis en œuvre localement ;
- les difficultés associées à l'environnement réglementaire local complexe et en évolution, en particulier dans les secteurs juridique, fiscal et comptable, ainsi que dans les lois relatives à l'emploi et à l'immigration, en particulier pour les employés de la Société ou ses futurs partenaires, qui seraient tenus de vivre ou de voyager à l'étranger ;
- les risques associés à une protection réduite des droits de propriété intellectuelle dans certains pays et à la prévalence de médicaments génériques alternatifs qui en résulte ; et
- les difficultés associées aux restrictions spécifiques à certains marchés, telles que les délais d'expédition plus longs et le recouvrement de créances, les incertitudes concernant la main-d'œuvre dans les pays où les conflits sociaux sont fréquents, ou les barrières linguistiques pour la formation technique.

La matérialisation d'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir des impacts négatifs importants sur l'activité, la situation financière, les résultats et la croissance de la Société.

3.4 RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

3.4.1 La Société opère dans un environnement juridique et réglementaire de plus en plus strict dans l'industrie pharmaceutique et incertain en ce qui concerne le domaine du microbiome.

À la date du présent Document d'enregistrement universel, aucun candidat médicament développé par la Société n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché de la part d'une autorité réglementaire (des essais cliniques sont toujours en cours) et il se peut que la Société n'en obtienne aucune. La Société a obtenu une autorisation d'accès compassionnel pour MaaT013 en France, mais ce régime évolue régulièrement et les conséquences peuvent être incertaines.

L'un des principaux défis d'une société en pleine croissance telle que MaaT Pharma est de parvenir à développer, seule ou avec l'aide de partenaires, des candidats médicaments qui intègrent ses technologies dans un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. De fait, l'industrie pharmaceutique est confrontée à des changements constants dans son environnement juridique et réglementaire et à des activités croissantes de supervision par les organismes réglementaires, en particulier l'ANSM en France, l'EMA en Europe, la FDA aux États-Unis, ainsi que d'autres agences réglementaires dans le reste du monde. À titre d'exemple, le statut réglementaire des selles en Europe est en cours de discussion et, selon l'issue de ces échanges, des dispositions réglementaires plus ou moins restrictives s'appliqueront. En France, la loi sur la bioéthique du 2 août 2021 prévoit que l'activité de collecte devra être autorisée et sera encadrée par une série de bonnes pratiques à respecter, dont le contenu n'est pas connu à ce jour (voir le Chapitre 9 *« Règlementaire »* du Document d'enregistrement universel).

En tant que société de biotechnologie, la Société doit se conformer à des règles et des normes strictes pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ou pour conserver ses autorisations de mise sur le marché existantes.

Au cours du processus de demande d'autorisation de mise sur le marché, les organismes réglementaires supervisent les activités de recherche et développement, les essais précliniques et cliniques, les réglementations applicables aux sociétés pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation de médicaments. Les autorités de santé, en particulier l'ANSM, l'EMA et la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus strictes quant au volume de données nécessaires pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont entraîné une baisse substantielle du nombre de produits approuvés par rapport au nombre de demandes déposées. Le processus d'autorisation de mise sur le marché est un processus long et coûteux qui peut durer plusieurs années. Il est possible que la Société n'obtienne pas les autorisations nécessaires pour l'ensemble de ses produits, notamment au regard de la nature imprévisible des essais cliniques. Aux États-Unis, dans le cadre de l'étude ARES concernant MaaT013, la demande d'IND (nouveau médicament de recherche / « investigational new drug ») soumise par la Société auprès de la FDA au 2ème trimestre 2021 a initialement fait l'objet d'une suspension clinique (« clinical hold »), reçue au mois d'août 2021. La Société a soumis une requête pour un Type A meeting fin 2021 puis des réponses détaillées aux questions de l'Agence. En août 2022 la Société a reçu un maintien de la suspension clinique (« continued clinical hold »), avec des réponses satisfaisantes à plusieurs des questions initialement soulevées relatives à des aspects cliniques et de production. Cependant, l'Agence a demandé des informations supplémentaires, notamment relatives à la sécurité et à l'efficacité de l'approche de « pooling » adoptée par la Société. En février 2023 la société a reçu une réponse contenant une liste de mesures à respecter afin que la suspension de l'essai clinique soit levée. Ces mesures seront intégrées dans le dossier de demande d'IND par la Société qui sera prochainement resoumis à la FDA. Se référer aux sections 5.2.4 et 5.2.7.4 du Document d'enregistrement universel pour plus d'informations sur ce « clinical hold ».

Bien que certaines réglementations puissent être harmonisées, comme c'est le cas en Europe, certaines exigences et procédures réglementaires varient considérablement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires potentiels peuvent ne pas être en mesure d'obtenir une autorisation en temps voulu dans chaque pays concerné.

Une fois l'autorisation obtenue, la Société doit, en tant qu'entreprise pharmaceutique, se conformer à des exigences légales et réglementaires supplémentaires concernant la fabrication et la commercialisation de ses médicaments.

Toute approbation réglementaire reçue par la Société pour ses candidats médicaments peut également être soumise à des restrictions quant aux indications pour lesquelles le produit pourra être commercialisé, ou à des conditions d'approbation; voire être assortie d'obligations d'essais post-commercialisation potentiellement coûteux (y compris des essais cliniques de phase 4) et d'activités de surveillance visant à vérifier la sécurité et l'efficacité du candidat médicament.

En outre, les produits sous licence font régulièrement l'objet d'une réévaluation de leur ratio risque/bénéfice après avoir été autorisés. La découverte tardive de problèmes non détectés lors de la phase de recherche et développement peut entraîner des restrictions de commercialisation, la suspension voire le retrait du produit, et se traduire par un risque plus important de poursuites judiciaires.

Pour que ses médicaments soient commercialisés ou distribués à grande échelle, la Société pourrait être tenue d'obtenir les approbations de prix et de remboursement de la part des autorités réglementaires, ou de négocier avec les organismes payeurs privés. Les exigences varient d'un pays à l'autre et ont globalement tendance à se durcir compte tenu de la pression exercée sur les budgets de santé. Ces exigences peuvent consister à fournir des données supplémentaires, y compris des données en vie réelle. Dans certaines juridictions, les autorités réglementaires ou les tiers payeurs peuvent ne pas approuver le prix que la Société a l'intention de facturer pour ses produits. La survenance d'un des évènements mentionnés ci-dessus pourrait négativement impacter de manière significative les perspectives commerciales des candidats médicaments de la Société.

En outre, les autorités gouvernementales s'efforcent de faciliter l'entrée sur le marché de médicaments génériques de produits déjà commercialisés en introduisant de nouvelles réglementations.

Les changements réglementaires apportés pendant le développement des candidats médicaments de la Société et leurs examens réglementaires pourraient entraîner des retards, un refus ou un retrait des autorisations. À cet égard, le régime d'accès compassionel, ex-ATU, dont bénéficie le candidat médicament MaaT013 a été reformé par la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021. Les ATU sont désormais appelées « autorisation d'accès précoce » ou « autorisation d'accès compasionnel » selon le cas et régies par la nouvelle règlementation. MaaT013 a bénéficié d'ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative) jusqu'au 30 juin 2021, et relève depuis le 1er juillet 2021 de l'accès compassionnel. La Société bénéficie maintenant de l'accès compassionnel pour MaaT013 pour 21 à 24 mois. La loi de décembre 2020 prévoit également l'ajout d'un nouveau critère qui devrait restreindre le champ d'éligibilité des médicaments. Outre les critères existants, la loi précise désormais que le médicament doit être présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. De plus, la durée des autorisations d'accès précoce sera limitée dans le temps. Bien que renouvelable, cette durée sera fixée par décret.

De la même manière que pour l'autorisation de mise sur le marché, l'obtention d'une autorisation d'accès précoce dépend donc de plusieurs facteurs, dont certains échappent au contrôle de la Société, et il est possible que la Société ne réussisse pas à maintenir son autorisation d'accès précoce ou à en obtenir pour les autres candidats médicaments.

En outre, la Société a conclu divers contrats de prestation de services de recherche et de conseil avec des médecins et d'autres professionnels de santé. Bien qu'ils aient été conclus conformément aux dispositions réglementaires alors en vigueur, compte tenu de la complexité des réglementations applicables et des interprétations qui peuvent différer d'une autorité à l'autre, il existe toujours un risque que les contrats soient considérés comme étant contraires aux réglementations et puissent donc être contestés devant les tribunaux compétents, auquel cas la Société pourrait se voir infliger d'importantes sanctions. Par ailleurs, il est possible que les autorités réglementaires renforcent leurs activités de contrôle concernant les interactions entre la Société et les prestataires de soins de santé. Le processus de coopération dans le cadre d'enquêtes peut être long et chronophage pour la direction. Les enquêtes et les accords de règlement conclus peuvent également entraîner des coûts supplémentaires ou avoir des répercussions négatives sur les activités et la réputation de la Société. Les activités visant à s'assurer que les relations entre la Société et les médecins ou autres

professionnels de santé sont conformes aux lois et réglementations en vigueur dans le domaine de la santé entraîneront inévitablement des coûts supplémentaires.

La réalisation d'un ou plusieurs de ces risques pourrait significativement impacter l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et la croissance de la Société.

3.4.2 La Société ne peut garantir avec certitude que la portée de la protection assurée par les brevets et, pour MaaT013, la désignation de médicament orphelin suffiront à protéger la Société de la concurrence.

Le succès de la Société est tributaire de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger les brevets et autres droits de propriété intellectuelle acquis. Se référer à la Section 5.4 pour plus d'informations sur les droits de propriété intellectuelle de la Société.

La Société a effectué plusieurs dépôts de brevets et entend continuer ainsi pour couvrir divers aspects de ses activités. Cependant, en raison de la durée des procédures de dépôt de brevets, la date de délivrance ou de refus ne peut pas être déterminée à l'avance, étant donné que les délais légaux de traitement d'un dépôt de brevet dans les juridictions étrangères peuvent dépendre des dates de priorité de chacun des dépôts de brevet de la Société. Les résultats des recherches menées par la Société peuvent ne pas être éligibles à une protection brevetaire.

S'agissant du secteur pharmaceutique, dans lequel la Société exerce ses activités, les droits associés aux brevets varient d'un pays à l'autre et évoluent constamment. Rien ne garantit qu'un dépôt de brevet recevra une réponse favorable, ni que le brevet octroyé conférera un avantage concurrentiel à la Société ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné par la suite.

En Europe et aux États-Unis, les dépôts de brevet ne sont généralement pas publiés avant les 18 mois suivant la date de priorité du dépôt. Aux États-Unis, certains dépôts ne sont pas publiés tant qu'un brevet n'a pas été accordé. En outre, aux États-Unis, pour tous les dépôts de brevets effectués avant mars 2013, le brevet est octroyé selon le principe « first-to-invent » (« premier inventeur »), c'est-à-dire qu'il se base sur la date de l'invention, alors que dans d'autres pays, les brevets sont accordés à la première partie qui a effectué le dépôt de brevet. Selon la nouvelle législation en vigueur aux États-Unis, comme en Europe, les brevets sont désormais accordés selon le système du « premier déposant » (« first-inventor-to-file »). Par conséquent, la Société ne saurait garantir qu'aucun tiers ne sera considéré comme le premier inventeur, ou le premier déposant d'une invention couverte par des brevets américains ou des dépôts de brevet en cours de traitement dans le pays. Le cas échéant, la Société pourrait être amenée à conclure des accords de licence avec des tiers (sous réserve de la disponibilité de ces licences), à apporter des modifications à certaines activités ou certains procédés de fabrication, ou à développer ou acquérir diverses technologies. En Europe et aux États-Unis, la procédure d'opposition menée devant l'Office européen des brevets (« **OEB** ») ou l'Office des brevets et des marques des États-Unis d'Amérique (*United States Patent and Trademark Office*, « **USPTO** ») permet à toute personne de contester la validité d'un brevet européen ou américain devant l'OEB ou l'USPTO. Une telle procédure peut conduire à la révocation d'un brevet ou à une limitation de son champ d'application. La validité des brevets accordés par ces offices peut également être contestée devant les tribunaux nationaux compétents.

Les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois des États-Unis et d'Europe. De nombreuses sociétés ont rencontré d'importants problèmes en matière de protection et de défense des droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autres dispositifs de protection de la propriété intellectuelle, en particulier concernant les produits pharmaceutiques et les biotechnologies. La Société pourrait donc rencontrer des difficultés dans ses démarches pour mettre fin à la violation de ses brevets, le cas échéant, ou au détournement d'autres droits de propriété intellectuelle qu'elle détient. En outre, les modifications apportées à la législation et les décisions judiciaires rendues par les tribunaux des États-Unis, d'Europe et d'autres juridictions peuvent affecter sa capacité à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et à faire appliquer ses droits de propriété intellectuelle.

Une fois les droits de propriété intellectuelle obtenus, ceux-ci doivent être maintenus en vigueur pour garantir la sécurité et la durabilité des activités de la Société.

Il existe de nombreuses incertitudes notamment :

- que toute protection conférée par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre la concurrence ;
- qu'elle sera en mesure d'empêcher le détournement et l'utilisation non autorisée des droits de propriété intellectuelle associés à ses produits et technologies, en particulier dans les pays étrangers où ses droits seront moins bien protégés en raison du champ d'application territorial des droits de propriété intellectuelle ;
- qu'aucun tiers n'obtiendra de brevets ou n'effectuera de dépôts de brevets sur les produits de la Société avant que celle-ci ne le fasse ;
- qu'aucun tiers ne se verra accorder de brevets, n'effectuera de dépôts de brevets, ni ne jouira d'autres droits de propriété intellectuelle qui n'affecteront pas la Société, mais qui limiteront le développement de ses activités ;
- que ses produits ne contreviennent d'aucune manière aux brevets ou à d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers ;
- qu'il n'existe aucun brevet, aucune interprétation complexe ni aucun autre droit de propriété intellectuelle tiers susceptible de couvrir certains produits, processus, technologies, résultats ou activités de la Société, même si celle-ci a obtenu une licence pour ces produits, processus, technologies, résultats ou activités, et qu'aucun tiers ne prendra de mesures à l'encontre de la Société en vue d'obtenir le versement de dommages et/ou l'arrêt de la production et/ou de la commercialisation par la Société des produits ou processus concernés ;
- qu'aucun droit de marque ou autre droit de propriété intellectuelle détenu par un tiers ne risquerait de donner lieu à des poursuites pour violation à l'encontre de la Société, ou à des restrictions d'utilisation de ces marques, noms commerciaux ou noms de la Société par la Société ; et/ou que les noms de domaine de la Société ne seront pas soumis à une Politique uniforme de résolution des litiges relatifs aux noms de domaine (UDRP) ni à une procédure similaire ou à une action en justice pour violation de droit intentée par un tiers détenant des droits antérieurs (des droits de marque, par exemple) ; et
- qu'elle obtiendra une protection en vertu des amendements Hatch-Waxman aux Etats-Unis et de la législation similaire dans certains pays en dehors des Etats-Unis pour prolonger la durée des brevets couvrant chacun des produits candidat.

La Société est exposée à des risques similaires concernant ses marques. Par exemple, le nom de la Société n'a pas encore été déposé auprès de l'Office des brevets et des marques des États-Unis, ce qui l'expose par conséquent à un risque de notoriété dans ce pays. Par ailleurs, à la suite de deux procédures d'opposition formées à l'encontre de la Société par la société A&D Gruppo Alimentare & Dietetico auprès respectivement des offices français et européen, la Société ne peut pas utiliser la marque verbale MaaT Pharma n°144138392 sur les marchés français et européen afin d'identifier un produit pharmaceutique (et en particulier la dénomination "MaaT Pharma" ne peut être apposée sur un produit pharmaceutique). Chacune des procédures d'opposition est close à la date du Document d'enregistrement universel, sans qu'aucune pénalité financière matérielle n'ait été imposée à MaaT Pharma. Se référer à la Section 5.4.3.3 pour plus d'informations sur les autres éléments de propriété intellectuelle de la Société.

Enfin, la Société doit régulièrement engager des frais pour maintenir les brevets en vigueur et renouveler la protection de ses marques, sans quoi elle risque de perdre ses droits sur ces brevets et marques.
Toute mesure prise à l'encontre de la Société, quel que soit le résultat, pourrait entraîner des coûts substantiels que ses concurrents seraient peut-être plus à même de supporter, et pourrait nuire à sa réputation et à sa position financière. Une décision judiciaire défavorable pourrait, en particulier, contraindre la Société à :

- cesser de commercialiser et d'utiliser certains produits ;
- retarder, voire interrompre (sous peine de sanction) ses activités de recherche, de développement, de fabrication ou de vente des produits ou processus visés par les droits de propriété intellectuelle contestés ;

- verser au plaignant d'importantes indemnités à titre de dédommagement ;
- bénéficier des droits de propriété intellectuelle pour un coût élevé, ou essayer d'obtenir une licence auprès du titulaire des droits de propriété intellectuelle, étant entendu que cette licence ne sera pas nécessairement accordée ou pourrait être accordée dans des conditions défavorables ; et
- revoir la conception de ses produits ou, en cas de réclamations concernant des marques déposées, renommer ses produits afin d'éviter d'enfreindre les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou nécessiter d'engager une procédure longue et coûteuse qui se répercuterait sur ses efforts de commercialisation.

La Société entend bénéficier auprès de la FDA et de l'EMA d'une période de commercialisation exclusive, de sept ans et 10 ans respectivement, car MaaT013 a obtenu la désignation de médicament orphelin dans ces juridictions. Cette protection n'est toutefois pas garantie. En effet, une telle exclusivité peut être suspendue dans certaines circonstances. Aux États-Unis, même après l'approbation d'un médicament orphelin, la FDA peut approuver par la suite un autre médicament pour la même pathologie si elle conclut que ce dernier est cliniquement supérieur, car il s'avère plus sûr, plus efficace ou qu'il apporte une contribution majeure aux soins prodigués au patient. Dans l'Union européenne, l'exclusivité associée à l'obtention du statut de médicament orphelin n'empêchera pas l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament similaire avec la même indication, à condition que le nouveau produit soit plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur au premier produit, ou que la société titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du premier produit n'est pas en mesure de le fournir en quantité suffisante.

3.4.3 Une part importante de la propriété intellectuelle de la Société réside dans le savoir-faire et les secrets commerciaux, dont la valeur dépend de la capacité de la Société à en préserver la confidentialité.

La propriété intellectuelle de la Société se compose en grande partie de technologies, processus, savoir-faire ou autres données non brevetés et/ou non brevetables, liés à la recherche, au développement, aux tests, à la fabrication et à la commercialisation de ses produits, que la Société considère comme des secrets de commercialisation. La Société pourrait être tenue de fournir, sous diverses formes, des informations confidentielles non brevetées et/ou non brevetables sur ses technologies, ses processus, son savoir-faire ou d'autres données à des tiers avec lesquels elle travaille (des universités et d'autres entités publiques ou privées, par exemple, ou ses sous-traitants). Dans ce cas, la Société exige généralement que ces tiers signent des accords de confidentialité.
Cependant, la Société n'exerce qu'un contrôle limité sur les méthodes employées par ses partenaires tiers pour protéger ces informations confidentielles. En conséquence, il se peut que ces accords de confidentialité ne confèrent pas à la Société la protection qu'elle recherche ou qu'ils ne soient pas respectés.
Les droits de la Société sur ses secrets de commercialisation et son savoir-faire ne lui assurent pas de bénéficier du niveau de protection attendu contre la concurrence. À cet égard :

- son savoir-faire et ses secrets de commercialisation pourraient être violés, contournés, divulgués à des concurrents ou utilisés sans son autorisation ;
- ses concurrents pourraient développer une technologie qui enfreint les droits de la Société, ou des produits ou dispositifs de nature ou d'objet comparable ou similaire à ceux de la Société ; ou
- ses partenaires contractuels pourraient revendiquer la titularité des droits de propriété intellectuelle sur les inventions, le savoir-faire ou les résultats que la Société a obtenus/détient seule ou avec d'autres tiers, ou pour lesquels elle pourrait bénéficier d'une licence.

La survenance d'un de ces évènements pourraient avoir un impact négatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, sa capacité ou son développement.

3.4.4 Les droits de développement et de commercialisation de la technologie et des candidats médicaments sont soumis, en partie, aux termes et conditions des licences accordées à la Société par des tiers, et la Société pourrait ne pas réussir à obtenir ou à ne pas maintenir les droits supplémentaires nécessaires liés à ses candidats médicaments par le biais d'acquisitions et de licences

La Société bénéficie de licences consenties par des tiers, notamment un contrat de licence exclusive mondiale, avec droit de sous-licence, sur certains brevets conclus avec l'INRAE Transfert, agissant au nom et pour le compte de l'Université de Paris et de l'INRAE, et l'APHP, en date du 24 avril 2020. Elle s'appuie

par ailleurs sur la collaboration avec des universitaires ou des tiers pour développer des technologies, au titre desquels la Société pourrait ne pas être propriétaire ou seule propriétaire des résultats. En cas de propriété conjointe des droits de propriété intellectuelle, les copropriétaires peuvent refuser d'accorder une licence à la Société à des conditions favorables pour cette dernière et la Société pourrait ne pas acquérir les droits les droits nécessaires à l'exploitation de ses candidats médicaments ou les acquérir à des conditions plus onéreuses que prévu.

La Société pourrait également faire l'objet d'allégations selon lesquelles elle-même ou ses employés, consultants ou entrepreneurs indépendants ont utilisé ou divulgué, par inadvertance ou autrement, des éléments de propriété intellectuelle, y compris des secrets commerciaux ou d'autres informations exclusives, d'un ancien employeur ou d'autres tiers, ou selon lesquelles ses concédants de licence ne sont pas les propriétaires uniques et exclusifs des brevets pour lesquels la Société a obtenu une licence. Une procédure judiciaire peut être nécessaire pour se défendre contre ces revendications. Si la Société ne parvenait pas à se défendre contre de telles revendications, elle risquerait de perdre des droits de propriété intellectuelle ou du personnel de grande importance, en plus de devoir payer des dommages-intérêts, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, sa capacité ou son développement.

3.4.5 La Société pourrait être tenue responsable au titre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques à usage humain et en raison des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ses produits.

La Société pourrait engager sa responsabilité, en particulier vis-à-vis du produit, dans le cadre de ses activités de tests, de fabrication et de commercialisation de produits thérapeutiques à usage humain. Elle peut également être tenue responsable de ses essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés, en cas d'effets secondaires inattendus découlant de l'administration de ces produits. Ce risque est accru par la nature innovante du microbiome et des produits biologiques utilisés dans la fabrication des candidats médicaments de la Société, qui peuvent contenir des agents délétères inconnus à ce jour ou indétectables par les méthodes d'analyse existantes et qui pourraient avoir un effet indésirable sur la sécurité du patient.

Des actions civiles ou pénales peuvent être intentées par des patients, des agences réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques ou tout autre tiers qui utilise ou a obtenu des licences pour ses produits. Ces procédures peuvent prendre la forme de plaintes déposées par des partenaires, des licenciés ou des sous-traitants de la Société, sur lesquels elle n'a que peu ou pas de contrôle.

Quel que soit le résultat, ces procédures pourraient notamment entraîner le retard ou la suspension des essais cliniques, voire le retrait de certains sujets des essais cliniques ; nuire à la réputation de la Société ; ou donner lieu à des enquêtes conduites par les autorités réglementaires.
Dans ce cas, si la Société, ses partenaires ou ses sous-traitants étaient tenus responsables, la poursuite des activités de développement et de commercialisation de son candidat médicament serait compromise et la situation financière de la Société pourrait s'en trouver affectée.

Dans le cas où les engagements d'indemnisation convenus avec ses sous-traitants (plafonnés à un seuil contractuel) ne suffiraient pas à protéger la Société contre les procédures susceptibles d'être intentées à son encontre, cette dernière pourrait être la seule entité solvable capable d'indemniser une perte. La couverture d'assurance actuelle de la Société pourrait ne pas être suffisante pour la protéger des procédures susceptibles d'être engagées à son encontre. Si elle était tenue responsable et ne se trouvait pas en mesure d'obtenir ni de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de prendre quelques précautions que ce soit contre de telles actions impliquant sa responsabilité vis-à-vis des produits, la commercialisation de ses candidats médicaments serait largement impactée. Plus généralement, les activités de la Société, ainsi que ses résultats, sa situation financière, sa croissance et ses perspectives en pâtiraient.

3.4.6 La Société gère des données personnelles qui font l'objet d'une réglementation stricte, et tout manquement à cet égard serait préjudiciable.

Les recherches menées par la Société nécessitent d'accéder à des échantillons biologiques humains, principalement des échantillons de selles, mais aussi des échantillons de sang ou des biopsies. La Société doit se conformer aux réglementations en vigueur, en particulier concernant les méthodes de prélèvement, l'anonymisation des données personnelles fournies par les participants et le stockage de ces données. Les règles relatives à la protection des personnes participant à ces études font régulièrement l'objet de contrôles par les autorités compétentes dans ce domaine et requièrent la plus grande vigilance de la part de la Société.

Les procédures d'enregistrement des données mises en œuvre par la Société jouent également un rôle essentiel dans l'application des lois en vigueur. Les partenaires impliqués dans cette partie de l'activité de la Société (centre de stockage des échantillons, laboratoire d'analyse des échantillons) doivent eux-mêmes se conformer à cet environnement réglementaire.

Plus généralement, la Société traite des données personnelles dans le cadre de ses activités. Le règlement général sur la protection des données (« **RGPD** »), ainsi que les dispositions législatives des États membres de l'UE qui en découlent, encadrent la collecte et le traitement des données personnelles (y compris les données de santé) par des entreprises situées dans l'UE, ou dans certaines circonstances, par des sociétés établies en dehors de l'UE qui traitent les informations personnelles de personnes vivant dans l'UE. Ces lois imposent des obligations strictes en termes de capacité de traitement des données personnelles et notamment des données de santé, en particulier concernant leur collecte, leur utilisation, leur divulgation et leur transfert. Précisément, le RGPD définit les exigences suivantes : les activités de traitement des données doivent reposer sur une base juridique ; les personnes concernées par un traitement de données doivent être informées des modalités de l'activité de traitement ; des mesures de sécurité adéquates doivent être mises en œuvre ; les relations contractuelles avec les sous-traitants en charge du traitement des données doivent être formalisées et exécutées conformément aux règles de protection des données ; les responsables du traitement des données doivent conserver et tenir à jour un registre des activités de traitement des données ; une analyse d'impact relative à la protection des données doit être effectuée lorsqu'un risque se matérialise ; tout cas de violation de données personnelles doit être notifié aux autorités de protection des données ou aux personnes concernées, etc. Le RGPD limite également le transfert de données personnelles vers certains pays en dehors de l'Union européenne, en particulier les États-Unis, qui ne sont plus considérés par la Commission européenne comme garantissant un niveau de protection suffisant. En vertu du RGPD, des clauses contractuelles ou des règles internes (ainsi que certaines mesures de protection supplémentaires si nécessaire) doivent être mises en place en vue de soumettre les destinataires de ces transferts de données à des exigences strictes afin de garantir un niveau de protection suffisant.

En outre, dans certains pays, en particulier la France, la conduite d'essais cliniques doit se conformer à des dispositions spécifiques comme la loi française n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (telle que modifiée), en particulier la section concernant le traitement des données personnelles dans le secteur de la santé. Ces dispositions exigent, entre autres, la prise d'engagements de conformité avec des méthodologies de référence adoptées par l'Autorité française de protection des données (la « **CNIL** ») ou, en cas de non-conformité, l'obtention d'une autorisation spécifique de la CNIL. Dans certains cas, les organismes traitant des données personnelles de santé peuvent également être tenus de se conformer à l'article L. 1111-8 du Code de la santé publique qui impose certaines certifications aux prestataires de services d'hébergement.

Aux États-Unis, de nombreuses lois et réglementations fédérales et étatiques régissant la collecte, l'utilisation, la divulgation et la protection des données de santé et d'autres informations personnelles peuvent s'appliquer aux activités de la Société ou de ses partenaires – y compris les lois fédérales sur la confidentialité des données de santé, les lois étatiques sur la notification d'une violation de données, les lois étatiques sur la confidentialité des données de santé et les lois fédérales et étatiques sur la protection des consommateurs (par exemple, la Section 5 du *Federal Trade Commission Act*).

L'application des lois et réglementations américaines et européennes en matière de protection des données peut obliger la Société à assumer des obligations plus coûteuses dans ses contrats, restreindre sa capacité à collecter, utiliser et divulguer des données ou, dans certains cas, limiter ses capacités opérationnelles dans certaines juridictions. Par ailleurs, les sujets d'essais cliniques, les employés et toutes autres personnes au sujet desquels la Société ou ses collaborateurs potentiels obtiennent des informations personnelles, ainsi que les prestataires qui partagent ces informations avec la Société, peuvent limiter leur capacité à collecter, utiliser et divulguer ces informations.

Le non-respect de ces lois et réglementations peut entraîner des mesures répressives à l'échelle du gouvernement (y compris des sanctions civiles, pénales et administratives), des litiges et/ou une publicité négative, et peut avoir un impact négatif sur les résultats d'exploitation et les activités de la Société. En cas de non-respect des dispositions du RGPD, la Société serait exposée à une amende pouvant atteindre 20 millions d'euros ou 4 % de son chiffre d'affaires, selon le montant le plus élevé.

3.4.7 En tant qu'entreprise de biotechnologie, la Société pourrait être soumise à un régime de contrôle des investissements étrangers en France.

Tout investissement **(i)** par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) une personne physique de nationalité française qui n'est pas domiciliée en France au sens de l'Article 4 B du Code général des impôts, (c) une entité de droit étranger, et (d) une entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs personnes ou entités visées aux points (a) à (c), **(ii)** qui aurait pour conséquence (a) d'acquérir le contrôle, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française, ou (c) pour les personnes physiques qui ne possèdent pas la nationalité d'un État membre de l'Union européenne ou d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu un accord d'assistance administrative mutuelle avec la France et/ou qui ne sont domiciliées dans aucun de ces États, ou pour les personnes morales dont au moins l'un des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces États ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 25 % des droits de vote d'une société française et **(iii)** dont les activités portent, même à titre occasionnel, la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la protection de la santé publique, nécessite l'autorisation préalable du Ministre de l'Économie. Pour tout investissement dans des activités couvertes par la procédure de contrôle des investissements étrangers, l'investisseur concerné devra obtenir une autorisation préalable de la part du ministère de l'Économie.

En outre, le décret n° 2020-892 du 22 juillet 2020 tel que modifié par le décret n° 2020-1729 du 28 décembre 2020 a **(i)** abaissé, jusqu'au 31 décembre 2021, le champ d'application du régime du contrôle des investissements étrangers au seuil de 10 % d'acquisition des droits de vote des sociétés françaises concernées dont les actions sont cotées sur un marché réglementé ; et **(ii)** soumis ce nouveau seuil à une procédure rapide d'examen (l'investisseur est dispensé de la demande d'autorisation habituellement prévue, sous réserve que le projet d'investissement ait fait l'objet d'une notification préalable au Ministre de l'Économie et que l'opération d'investissement ait été effectuée dans un délai de six mois suivant la notification ; sauf en cas d'objection du Ministre de l'Économie, l'opération est réputée autorisée en l'absence de réponse à l'issue d'un délai de 10 jours ouvrés à compter de la notification).

Si un investissement nécessitant l'autorisation préalable du Ministre de l'Économie a été réalisé sans autorisation, le Ministre de l'Économie peut annuler la transaction ou enjoindre à l'investisseur concerné (éventuellement sous astreinte) **(i)** de déposer une demande d'autorisation, **(ii)** de rétablir à ses frais la situation antérieure ou **(iii)** de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et des conditions à l'investisseur (y compris des engagements de compte-rendus réguliers). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et s'exposer à des sanctions, y compris l'exclusion de tout contrat public ou une amende dont le montant ne peut excéder la plus élevée des sommes suivantes : **(i)** le double du montant de l'investissement concerné, **(ii)** 10 % du montant du chiffre d'affaires annuel hors taxes de la Société et **(iii)** 5 millions d'euros (pour une personne morale) ou 1 million d'euros (pour une personne physique). L'application de ces règlements pourrait constituer un frein potentiel aux investissements réalisés par des investisseurs situés en dehors de l'Espace économique européen et risque donc de limiter l'accès de la Société à certaines sources de financement.

3.5 RISQUES FINANCIERS

Le lecteur peut également se référer à la note 17.2 des annexes aux états financiers IFRS présentés au Chapitre 18 du Document d'enregistrement universel.

3.5.1 Risque de liquidité.

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux nets de trésorerie utilisés par les activités opérationnelles de la Société sont de 5,095 millions d'euros en 2019, 5,843 millions d'euros en 2020, 7,929 millions d'euros en 2021, 12,605 millions d'euros en 2022 (voir le Chapitre 18 « *Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur* » du Document d'enregistrement universel pour plus d'informations). La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 35,2 millions d'euros au 31 décembre 2022.

Le développement avancé des produits dans l'industrie biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront d'augmenter au fur et à mesure que les essais cliniques des candidats médicaments de la Société progresseront et qu'elle investira pour développer les produits existants et nouveaux.

La Société a procédé à un examen spécifique de son risque de liquidité et a mis en place des mesures pour étendre son horizon de trésorerie et financer ses activités. Compte tenu de ses plans de développement actuels, elle estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie dont elle dispose au 31 décembre 2022, soit 35,2 millions d'euros, ainsi que l'augmentation de capital de 12,7 millions d'euros du 17 février 2023 lui permettront de couvrir ses besoins de trésorerie jusqu'au courant du deuxième trimestre 2024. L'augmentation des besoins de trésorerie par rapport au flux net de trésorerie des années précédentes s'explique par l'augmentation des charges de personnels, l'augmentation des frais de sous-traitance pour la conduite des études cliniques et les essais *in vivo* et *scale-up* du procédé du produit MaaT03x, et l'augmentation des volumes de production pour alimenter les essais cliniques Phase III de MaaT013 et Phase II/III de MaaT033 en lot clinique y compris les dépenses récurrentes dues à Skyepharma dès l'exploitation du nouveau site de production, attendu pour mi-2023. Afin d'assurer la continuité de ses activités au-delà de cette date, la Société devra lever des fonds supplémentaires importants.

Par ailleurs, la Société pourrait ne pas être en mesure de faire face à ses engagements financiers, dont le total des dettes financières (incluant les dettes de loyer) au 31 décembre 2022 s'élève à 11,4 millions d'euros (se référer au tableau de la note 15 pour le détail du montant) et dont certaines échéances de remboursement se positionnent au delà de l'horizon de trésorerie.

Les principaux passifs financiers de la Société proviennent des emprunts bancaires et des dettes financières (y compris les avances remboursables de BPI), qui sont présentés de manière plus détaillée et par échéance contractuelle à la note 15 des états-financiers IFRS au 31 décembre 2022 figurant au Chapitre 18 du Document d'enregistrement universel).

Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires ou à des conditions intéressantes par le biais de dettes, de fonds propres et/ou d'accords avec des tiers, elle pourrait devoir retarder, limiter ou arrêter ses programmes de recherche et développement, le développement de ses candidats médicaments ou ses efforts de commercialisation futurs, ou devoir accorder des droits à des tiers pour développer et commercialiser ses candidats médicaments qu'elle aurait autrement développés et commercialisés elle-même.

3.5.2 Risques liés à l'incertitude d'obtention de financements supplémentaires. La Société devra probablement mobiliser des financements supplémentaires pour continuer à financer ses opérations.

Il est primordial que la Société soit en mesure de lever des fonds supplémentaires pour assurer le développement continu de ses candidats médicaments.

Les programmes de la Société nécessitent et continueront de nécessiter d'importants investissements financiers, en particulier son programme de phase III concernant MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte, son programme de phases 2/3 concernant MaaT033 dans la complication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et son premier programme de phase I concernant MaaT03X en immuno-oncologie, ainsi que le développement continu d'un portefeuille de produits à l'étape préclinique et la mise à l'échelle des procédés de fabrication. La Société aura besoin de fonds supplémentaires au fur au mesure que ses programmes cliniques atteignent des stades avancés de développement, en particulier pour mener à bien ses essais cliniques et, s'ils réussissent, pour fabriquer et commercialiser les candidats médicaments de la Société.

La Société pourrait également avoir besoin d'un financement supplémentaire, en particulier si :

- elle n'a pas été en mesure de réaliser les étapes clés de développement prévues dans ses accords de collaboration ou de conclure de nouveaux accords de collaboration ou de licence dans les délais prévus ;
- des opportunités inattendues se sont présentées, telles que le développement de nouveaux candidats médicaments prometteurs ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités, y compris par le biais de fusions-acquisitions ;
- elle a identifié une opportunité d'accélération des programmes internes, par exemple pour son portefeuille d'oncologie préclinique ;
- elle a identifié des opportunités concrètes de lancement de nouveaux essais précliniques ou cliniques ;
- les étapes clés de développement et les résultats obtenus n'ont pas été concluants ;
- les programmes de développement en cours se sont avérés plus longs et plus coûteux que prévu ;
- les autorités réglementaires entendent demander à la Société des études supplémentaires ou les négociations avec les autorités ont pris du retard ;
- les procédures à suivre en vue d'obtenir et de maintenir des autorisations de mise sur le marché se sont avérées plus coûteuses que prévu ;
- une fois commercialisés, les candidats médicaments de la Société sont moins performants que prévu sur le plan commercial ;
- le développement de la Société a nécessité de recruter des dirigeants ou du personnel scientifique ou administratif, etc. ;
- la Société a assumé des coûts importants pour renforcer son système de contrôle interne et ses processus de contrôle et de présentation des états financiers ; et
- la Société a assumé des coûts importants liés au dépôt, à la conservation et à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Jusqu'à ce que la Société puisse générer des revenus substantiels à partir des ventes de produits, elle prévoit de financer ses activités d'exploitation par une combinaison de ses sources de liquidités existantes et du produit de tout financement futur. Si la Société n'est pas en mesure de générer des revenus des ventes de produits, en particulier de MaaT013 dans les délais prévus, ou si ses dépenses augmentent à un niveau ou à un rythme dépassant ses attentes, la Société devra lever des capitaux supplémentaires. Cependant, la Société pourrait ne pas être en mesure de lever des fonds supplémentaires ou de conclure un nouveau financement, qui dépendrait de facteurs, tels que ceux de l'économie et du marché, sur lesquels la Société n'a aucun contrôle, ou les conditions de ce financement pourraient être défavorables. Ce nouveau financement pourrait prendre la forme d'un financement bancaire ou obligataire qui affecterait alors la structure financière de la Société, ou d'une augmentation de capital, avec la dilution des actions qui s'ensuit. Si la Société n'est pas en mesure de lever des capitaux au moment où elle en a besoin ou à des conditions intéressantes, elle sera contrainte de retarder, de réduire ou d'éliminer certains de ses programmes.

La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires pour réaliser de nouveaux investissements qui ne sont pas encore connus ou qui sont difficiles à évaluer dans la mesure où ils sont liés à des projets en cours de développement. Il est difficile d'anticiper précisément tous les coûts liés au développement préclinique et clinique des produits de la Société, car nombre de ses produits sont encore à un stade précoce de développement. Le montant et le calendrier des futurs besoins de financement supplémentaire de la Société dépendent, entre autres : de l'acceptation sur le marché de tout candidat médicament approuvé ; de la

capacité de la Société à accorder des licences à des partenaires ; de la nécessité et de la capacité de la Société à recruter des dirigeants et du personnel de recherche et développement ; et de la capacité de la Société à mettre en œuvre des systèmes et infrastructures internes supplémentaires.

Le besoin et la recherche de nouveaux financements risquent de détourner les dirigeants de la Société de leurs activités quotidiennes, ce qui pourrait affecter la croissance de la Société ainsi que le développement et la commercialisation, le cas échéant, de ses candidats médicaments.

Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir le financement nécessaire dans des conditions acceptables, son activité, son organisation, ses performances et son développement pourraient s'en trouver affectés. Plus précisément, elle pourrait être contrainte de retarder ou d'interrompre le développement ou la commercialisation de certains de ses produits ; de mettre en œuvre un plan de réduction et de maîtrise de ses coûts fixes ; ou de conclure de nouveaux accords de collaboration potentiellement moins favorables pour la Société que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent ; ce qui pourrait entraver ses perspectives de croissance.

3.5.3 La Société présente un historique d'exploitation limité, a enregistré des pertes chaque année depuis sa création et prévoit que les pertes nettes se poursuivront à l'avenir.

Depuis sa création en 2014, la Société a subi des pertes importantes. Dans ses états financiers établis conformément aux normes IFRS, elle a enregistré une perte nette de 9,019 millions d'euros en 2021 et de 13,713 millions d'euros en 2022.
Afin de poursuivre son développement, la Société devra continuer dans la même voie et engager davantage de dépenses, ce qui entraînera inévitablement une augmentation des pertes d'exploitation.
Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts sur le développement préclinique et clinique de ses candidats médicaments, sans aucune garantie qu'elle sera en mesure de les commercialiser ou qu'ils s'avéreront rentables.
La Société subira sans aucun doute des pertes plus importantes que celles déjà subies, en particulier en raison d'investissements et de développements à venir (voir la section 3.5.2« *Risques liés à l'incertitude d'obtention de financements supplémentaires* » au-delà de son horizon de financement, la Société pourrait rencontrer des difficultés pour obtenir des financements supplémentaires »).
En raison des nombreuses incertitudes liées au développement de produits pharmaceutiques, la Société n'est pas en mesure de prédire l'évolution de ses pertes, ni le moment où elle commencera à générer des bénéfices. Si elle génère des bénéfices, elle ne pourra pas garantir que ces bénéfices seront durables ou qu'ils augmenteront dans le temps.
L'augmentation de ses pertes d'exploitation pourrait sensiblement affecter la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats, son développement et sa capacité à obtenir des financements à l'avenir.

3.5.4 Les actionnaires actuels et futurs de la Société peuvent subir une dilution.

La Société pourrait, à l'avenir, émettre ou attribuer des actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès à son capital social, ce qui conduirait à une dilution supplémentaire, potentiellement importante, pour les actionnaires de la Société.

Dans le cadre de la politique de rémunération incitative de ses dirigeants, administrateurs et employés, et afin d'attirer et de conserver du personnel qualifié, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des stock-options et des actions gratuites (AGA) tels que décrits dans la section 19.1.5 *« Valeurs mobilières donnant accès au capital social et options d'achat* » du Document d'enregistrement universel. Sur la base d'un capital social d'un montant de 1 153 548,20 euros au 28 février 2023, l'exercice de tous les instruments dilutifs qui ont été attribués mais qui n'ont pas encore été exercés, 595 788 actions, entraînerait une dilution de 4,91% (voir la section 13.1 « *Rémunérations et avantages versés aux dirigeants et mandataires sociaux »* du Document d'enregistrement universel).

Conformément aux conditions fixées par les résolutions votées lors des assemblées générales annuelles, qui ont statué sur les conditions d'attribution des instruments dilutifs, l'émission d'actions pouvant résulter de l'exercice de ces instruments dilutifs peut être réalisée à un prix d'exercice réduit.

3.5.5 Risques liés à l'accès au crédit impôt recherche.

Afin de contribuer au financement de ses activités, la Société recourt actuellement au crédit impôt recherche français (« **CIR** »), une mesure d'incitation fiscale visant à soutenir, au moyen d'un crédit d'impôt, les travaux de recherches scientifiques et techniques menés par des entreprises établies en France. Le CIR est déductible de l'impôt sur les sociétés (IS). Le crédit excédentaire non imputé est généralement remboursé en espèces à la fin d'une période fiscale de trois ans (pour les petites ou moyennes entreprises). Le CIR peut être remboursé au cours de l'exercice qui suit l'année pendant laquelle il a été généré, à condition que la Société respecte les exigences en matière d'éligibilité.

Les frais de recherche qui sont éligibles au CIR comprennent, dans certaines conditions, les salaires et autres formes de rémunération versée aux chercheurs et aux techniciens de recherche, la dépréciation des actifs immobilisés attribués aux activités de recherche, les services sous-traités à des organismes de recherche accrédités (publics et privés) et les coûts engagés pour le dépôt et la conservation des brevets.

Les sociétés doivent justifier le montant du CIR et l'éligibilité des activités considérées comme étant du R&D par les autorités fiscales afin de bénéficier de cette mesure incitative. Depuis octobre 2018, les autorités fiscales peuvent exiger des sociétés qu'elles produisent des dossiers scientifiques généralement basés sur un modèle publié, devant inclure tous les documents justificatifs et les informations nécessaires pour justifier le crédit d'impôt. Il est également possible que les autorités fiscales remettent en question les méthodes utilisées par la Société pour calculer les dépenses de recherche et de développement afin de déterminer le montant CIR dû, ou que des modifications soient apportées à la législation fiscale, ce qui pourrait sensiblement affecter la situation financière et les résultats de la Société.

En outre, si le gouvernement français décide de réduire le champ d'application ou le taux du CIR, voire de le supprimer, ce qui peut se produire à tout moment, les résultats d'exploitation de la Société pourraient en subir les conséquences.

3.5.6 Risque d'incapacité à reporter les pertes à l'avenir.

Au 31 décembre 2022, la Société a généré une perte fiscale de 57,9 millions d'euros et a calculé une créance d'impôt (report en arrière / *carry back*) de 14,2 millions d'euros conformément aux règles fiscales applicables (voir la Note 8 Impôt sur le revenu de la section 18 « *États financiers de la Société établis conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2022* » du Document d'enregistrement universel).

En France, la compensation de ces pertes est plafonnée à 1 million d'euros, montant majoré jusqu'à 50 % de la fraction du bénéfice supérieur à celui-ci. Le solde inutilisé des pertes peut être reporté sur les années suivantes et compensé dans les mêmes conditions, sans limite de temps.

Une évolution du cadre fiscal pourrait remettre en question ces dispositions, en limitant ou en retirant la possibilité de reporter en avant toute perte fiscale future que la Société pourrait subir, ce qui affecterait la performance de la Société.

3.5.7 Risques liés à l'accès aux subventions et financements publics

Depuis sa création, la Société a obtenu diverses subventions, avances remboursables et prêts à l'innovation. En date du 31 décembre 2022, la Société a reçu un total de 5,1 millions d'euros d'avances remboursables et subventions. Le remboursement est subordonné à la réussite technique et commerciale du projet et en cas d'échec, le remboursement peut être supprimé ou adapté en cas de succès partiel. En outre, la Société a bénéficié de prêts avec la garantie de l'Etat français aux établissements de crédit et aux sociétés de

financement (appelés « **PGE** ») (voir section 8.3 « *Besoins et structure de financement* » du Document d'enregistrement universel).

A l'avenir, la Société entend continuer à rechercher des aides et des financements publics pour financer son développement. En l'absence de disponibilité de telles sources de financement, cela pourrait contraindre la Société à rechercher des solutions de financement alternatives plus dilutives ou assorties de conditions d'emprunt moins favorables, ou à retarder ou interrompre certains de ses projets de recherche et développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la capacité de la Société à atteindre ses objectifs et sur sa situation financière.

3.6 ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

3.6.1 Risques liés aux assurances et à la couverture des risques de la Société.

La Société est exposée à un risque important de responsabilité future dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation potentielle de ses candidats médicaments. Entre autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires inattendus, d'interactions et de litiges relatifs à sa propriété intellectuelle pourrait engager sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants couverts par les polices d'assurance souscrites par la Société. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de maintenir et, si nécessaire, d'obtenir, à tout moment, une couverture d'assurance à un coût acceptable. Si elle n'est pas en mesure de maintenir une couverture d'assurance adéquate, la Société, ses activités, ses perspectives, sa capacité à atteindre ses objectifs, sa situation financière et/ou son développement pourraient s'en trouver affectés.

4 INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

4.1 RAISON SOCIALE ET NOM COMMERCIAL DE L'EMETTEUR

A la date du Document d'enregistrement universel, la dénomination sociale et le nom commercial de la Société est « MaaT Pharma ».

4.2 LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE LA SOCIÉTÉ, IDENTIFIANT D'ENTITE JURIDIQUE (LEI)

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 808 370 100.

Le code NAF de la Société est le 7211Z (Recherche-développement en biotechnologie).

L'identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société est le 969500CQQB6XUNW6CN97.

4.3 DATE DE CONSTITUTION ET DUREE

La Société a été constituée le 12 décembre 2014 pour une durée de 99 ans s'achevant le 12 décembre 2113, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

4.4 SIEGE SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ, FORME JURIDIQUE, LEGISLATION REGISSANT SES ACTIVITES

Le siège social de la Société est situé 70 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France. Le numéro de téléphone du siège social est le suivant : +33 4 28 29 14 00.

A la date du Document d'enregistrement universel, la Société est une société anonyme à conseil d'administration de droit français, principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

L'adresse du site internet de la Société est : https://www.maatpharma.com/. Les informations figurant sur le site internet de la Société ne font pas partie du prospectus, sauf si ces informations y sont incorporées par référence.

5 APERCU DES ACTIVITES

5.1 HISTORIQUE DE LA SOCIÉTÉ

2014	• Création de la Société.
2015	• MaaT Pharma clôture un premier tour de financement de 2 millions d'euros. • Validation *in vitro* et préclinique de l'approche par transplantation de microbiote fécal.
2016	• MaaT Pharma valide sa preuve de concept dans l'essai de Phase 1b ODYSSEE portant sur des patients souffrant de leucémie myéloblastique aiguë. • MaaT Pharma clôture un tour de financement de série A de 10 millions d'euros avec le support de Biocodex, CMCIC Innovation, et de Seventure Partners.
2017	• MaaT Pharma et Bioaster annoncent une collaboration pour investiguer la possibilité de cultiver le microbiote fécal *in vitro*. • MaaT Pharma met en place un partenariat avec Biocodex pour l'industrialisation de son procédé FMT et développer une solution orale.
2018	• MaaT Pharma lance l'essai clinique de Phase 2 HERACLES, évaluant MaaT013 chez les patients souffrant de l'aGVH. • MaaT Pharma présente les résultats positifs de son essai clinique de Phase 1b ODYSSEE à la réunion annuelle de la Société américaine d'hématologie (ASH). • Obtention du marquage CE, classe II de son dispositif médical d'administration.
2019	• MaaT Pharma annonce les conclusions positives des revues de sécurité de deux DSMB pour l'essai HERACLES. • MaaT Pharma présente à l'ASH des données issues de son programme MaaT013 (autorisation temporaire d'utilisation, n=8) aux 61ème Rencontres de l'American Society of Hematology • MaaT Pharma clôture un tour de financement de série B de 7 millions d'euros avec le support du management, de Biocodex, de CM Innovation, et de Seventure Partners
2020	• MaaT Pharma annonce le lancement de son essai clinique de Phase 1b CIMON évaluant MaaT033 chez les patients souffrant des complications issues de greffe de cellules souches hématopoïétiques. • MaaT Pharma annonce le closing de son tour de financement de série B d'un montant de 11 millions d'euros et d'une extension de 7.35 millions d'euros, avec le support de Biocodex, de CM-CIC Innovation, de Seventure Partners, de Symbiosis LLC et de Fonds PSIM représenté par Bpifrance Investissement, de Skyviews de CELESTE management. • MaaT Pharma annonce la mise en place de son comité scientifique. • MaaT Pharma met en place un partenariat avec l'APHP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris). • MaaT Pharma annonce l'extension et la clôture finale de sa série B pour un montant total de 25 millions d'euros • MaaT Pharma présente des données issues de son programme Maat013 (accès compassionnel, n=29) aux 62ème Rencontres de l'American Society of Hematology • MaaT Pharma annonce les conclusions positives de la revue du premier DSMB pour l'essai de Phase 1b CIMON.
2021	• MaaT Pharma présente des données issues de son programme d'autorisation temporaire d'utilisation à l'EBMT (accès compassionnel, n=29). • MaaT Pharma annonce des premiers résultats positifs dans l'essai clinique de Phase 2 HERACLES avec MaaT013 chez les patients atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (aGVH). • Lancement de l'Alliance Promotion Microbiote • MaaT Pharma annonce la publication des résultats de l'essai de Phase 1/2 ODYSSEE dans la prestigieuse revue scientifique « Nature ».

	• MaaT Pharma annonce les conclusions positives de la revue du quatrième DSMB pour l'essai de Phase 1b CIMON. • MaaT Pharma est lauréat de France Relance et obtient un financement non-dilutif de 1,9 million d'euros pour son projet MEPA • MaaT Pharma annonce l'exercice partiel de l'option de surallocation et le montant définitif de l'offre porté à environ 35,7 M€. • MaaT Pharma présente des résultats complémentaires de l'essai clinique de phase II et du programme d'accès compassionnel de MaaT013 lors d'une présentation orale aux 63ème Rencontres de l'American Society of Hematology.
2022	• MaaT Pharma annonce l'initiation de la couverture de son titre par KBC Securities, Kempen et Portzamparc/Groupe BNP Paribas • Alliance Promotion Microbiote devient une Association (loi 1901) et poursuit la structuration de la filière française du microbiote, Hervé Affagard est élu Président de cette association. • MaaT Pharma annonce la mise en place d'un accord de partenariat avec Skyepharma pour augmenter sa capacité de production cGMP pour toutes ses gammes de produit • Inclusion du premier patient dans le cadre de l'étude clinique pivotale de Phase 3 « ARES » • Lancement d'un essai clinique de Phase 2a promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) • MaaT Pharma confirme les résultats positifs de l'étude CIMON de Phase 1b évaluant MaaT033 chez des patients avec un cancer du sang • Nomination de Nathalie Corvaïa au poste de Directrice Scientifique • MaaT Pharma a présenté les résultats complets de l'étude CIMON de Phase 1b évaluant MaaT033 chez des patients avec un cancer du sang à l'ASH 2022 (poster) • MaaT Pharma a présenté les résultats complémentaires pour le programme d'accès compassionnel de MaaT013 (n=81) lors d'une présentation orale aux 64ème Rencontres de l'American Society of Hematology.
2023	• De nouvelles interactions avec la FDA indiquent que l'Agence accepte une liste définie de mesures à respecter qui pourraient permettre l'évaluation clinique de MaaT013 aux Etats-Unis. • MaaT Pharma réalise une augmentation de capital d'environ 12,7 millions d'euros avec le soutien de ses actionnaires principaux • MaaT Pharma reçoit 2 autorisations d'essais cliniques pour l'évaluation de MaaT033 en hémato-oncologie et dans la sclérose latérale amyotrophique.

5.2 PRINCIPALES ACTIVITES

5.2.1 Présentation générale

MaaT Pharma est une société biopharmaceutique en stade clinique avancé, évoluant dans le microbiote, centrée sur les patients et pionnière dans la mise en place d'écosystèmes bactériens complets pour restaurer la symbiose du microbiote intestinal lorsqu'il est altéré et ainsi traiter des maladies graves. Le microbiote est composé de milliards de microbes, essentiels à la santé humaine, qui vivent en symbiose sur différents sites du corps humain. La perte de microbes clés peut avoir pour conséquence la rupture du dialogue entre l'hôte et le microbiote, qualifié de « dysbiose »". Celle-ci peut être associée à une plus forte susceptibilité aux désordres immunitaires, aux infections, à des troubles neurologiques, à certaines formes de cancers ou encore d'autres maladies graves.

MaaT Pharma développe des candidats médicaments innovants issus d'écosystèmes bactériens complets (Microbiome Ecosystem Therapies, ou MET), composés de centaines de souches bactériennes différentes. Ces écosystèmes bactériens complets proviennent de donneurs sains, ou sont produits par co-culture. En restaurant un microbiote intestinal pleinement fonctionnel, les MET visent à rétablir la symbiose microbiote/hôte du patient, restaurer une immunité fonctionnelle et ainsi améliorer son pronostic vital dans

le cadre de maladies graves, telles que certaines formes de cancers ou encore la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGVH).
L'ambition de la Société est de devenir une société biopharmaceutique globale, intégrée et leader dans le développement de thérapies issues d'écosystèmes bactériens adressant les maladies graves liées aux dysbioses intestinales, en proposant une large gamme de candidats médicaments.

Le Société a bâti un portefeuille de candidats médicaments, dont certains sont à un stade de développement clinique avancé (MaaT013 et MaaT033), ayant pour objectif d'adresser différentes aires thérapeutiques et répondant à des besoins médicaux insatisfaits importants. Les produits développés par la Société ont pour objectif principal la restauration de la relation symbiotique entre le microbiote intestinal du patient et son système immunitaire afin de corriger les fonctions associées aux réponses immunitaires et à la tolérance.
Avec deux candidats médicaments en stade clinique et d'autres en stade préclinique, la Société a construit son portefeuille autour de deux axes thérapeutiques majeurs : l'hémato-oncologie et l'immuno-oncologie et plus récemment en neuro-dégénérative.

En hémato-oncologie, la Société a développé MaaT013 pour le traitement de l'aGVH, complication sévère fréquente des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les patients avec des tumeurs cancéreuses liquides. MaaT013, candidat médicament le plus avancé de la Société, est caractérisé par des niveaux élevés et standardisés de diversité et de richesse des espèces microbiennes et une abondance de bactéries aux propriétés anti-inflammatoires, afin de permettre une restauration du microbiote chez des patients en dysbiose iatrogène sévère et de résoudre les principaux symptômes de l'aGVH intestinale. MaaT013 a reçu en 2018 la désignation de médicament orphelin de la part de Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments (EMA). A la suite des résultats convaincants observés dans son essai clinique de Phase II, HERACLES, chez les patients souffrant d'aGVH avec une prédominance gastro-intestinale, MaaT013 est également administré en accès compassionnel dans le cadre d'une demande d'autorisation d'Accès Compassionnel (ex ATU – nominative) en France mais également dans d'autres pays Européens pour le traitement de l'aGVH chez des patients n'ayant pas répondu à plusieurs lignes de thérapie. Les résultats obtenus dans cette population de patients sont également encourageants, et en ligne avec ceux de l'essai de Phase II. Les résultats prometteurs obtenus dans le programme d'accès compassionnel ont été partagés à la conférence annuelle 2022 de l'American Society of Hematology (ASH) lors d'une présentation orale et sous la forme d'un poster lors de l'édition 2022 de l'International Human Microbiome Consortium (IHMC).
La Société a initié un essai clinique de Phase III ARES et a annoncé en mars 2022 l'inclusion du premier patient. La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne, un nombre de pays plus élevé que prévu initialement. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023 et la Société prévoit de communiquer après la recommandation du DSMB.
MaaT033, le second candidat médicament de la Société, est une formulation orale basée sur le même principe actif que celui de MaaT013 mais avec une densité différente et un site de délivrance différent. Ce candidat médicament a été conçu pour rétablir les fonctions du microbiote intestinal chez des patients souffrant d'hémato-pathologies malignes (comme la leucémie aigüe myéloïde ou LAM) ayant reçu une chimiothérapie intensive et une allo-GCSH, dans le but d'améliorer leur survie. En novembre 2020, la Société a annoncé le traitement du premier patient avec MaaT033 dans l'essai de Phase Ib, CIMON, essai de recherche de dose chez des patients avec une leucémie myéloblastique aigue ayant reçu une chimiothérapie intensive (5 cohortes prévues, n=27). En juin 2022, la Société a confirmé les résultats intermédiaires positifs d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques (« engraftment ») et des résultats de sécurité satisfaisants sur la base des données issues des quatre premières cohortes (n=21) de l'essai de Phase Ib CIMON. Ces données représentent la première confirmation du mécanisme d'action de MaaT033 chez l'homme. Les résultats complets prometteurs de l'essai de Phase Ib CIMON ont été présentés à l'occasion de la 64^{éme} rencontre annuelle de l'ASH en décembre 2022 sous la forme d'un poster. A la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société prépare le lancement d'un essai de Phase IIb, « PHOEBUS », pour évaluer MaaT033 comme traitement d'appoint et de maintenance chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La Société a reçu l'autorisation d'essai clinique des agences réglementaires qui devrait être lancé dans le courant du premier semestre 2023 et le critère principal d'évaluation portera sur l'efficacité de MaaT033 à améliorer la survie globale des patients.

Enfin dans les maladies du système nerveux central, la Société prévoit de lancer un essai clinique au premier semestre 2023, pour évaluer MaaT033 chez les patients souffrant de la Sclérose Latérale Amyotrophique (« SLA »). La Société a reçu l'autorisation d'essai clinique des agences réglementaires.

En immuno-oncologie, MaaT013 est évalué dans le cadre de l'étude PICASSO, essai clinique collaboratif de preuve de concept de Phase IIa, dont le promoteur est l'AP-HP et qui a reçu l'approbation de l'ANSM au deuxième semestre 2021. L'essai PICASSO évalue la sécurité et secondairement l'effet de MaaT013 sur l'amélioration de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de mélanome. En avril 2022, la Société a annoncé le lancement de cet essai clinique de Phase IIa promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), l'ipilimumab (Yervoy®) et le nivolumab (Opdivo®), traitements de référence de première ligne des patients avec un mélanome métastatique. Une première revue interne de certaines données est prévue, notamment concernant la sécurité et certains biomarqueurs lors du premier semestre 2023. Compte tenu de la taille, de la présence d'une dysbiose plus spécifique chez les patients atteints d'une tumeur solide et de l'hétérogénéité du marché car les patients peuvent être traités avec plusieurs types d'ICI, MaaT Pharma visera cette aire thérapeutique avec sa gamme de produits co-cultivés de nouvelle génération, MaaT03X, dont le premier candidat est au stade préclinique. Cette gamme devrait permettre de configurer à façon la signature de l'écosystème microbien produit, afin de moduler son effet sur le système immunitaire en fonction de l'indication et du type d'ICI visés. Sur la base d'une technologie de co-culture d'écosystème unique et propriétaire, elle a également le potentiel d'être produite à une plus grande échelle, une nécessité pour pouvoir traiter l'ensemble des patients qui pourraient être éligibles au traitement.

Dans les maladies neuro-dégénératives, une étude pilote de Phase Ib dans la SLA évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie sera initiée au cours du premier semestre 2023. Des études récentes ont souligné l'importance de l'axe microbiote-intestin-cerveau et le rôle joué par le microbiote intestinal dans les maladies neurologiques. Il a notamment été observé que les patients atteints de troubles neurodégénératifs présentent à la fois des symptômes gastro-intestinaux[1] et au niveau du système nerveux central (SNC). De plus en plus d'études suggèrent que les patients atteints de SLA présentent une inflammation au niveau de l'intestin et des altérations de la composition des microbes intestinaux, avec des niveaux de bactéries bénéfiques réduits. Dans ce contexte la recherche autour du produit MaaT033 sera étendue à la SLA, ce qui pourrait ouvrir la voie pour une approche dédiée pour plusieurs maladies neuro-dégénératives. Cette extension s'appuie sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité notamment avec le soutien des associations de patients et de médecins, experts dans la maladie SLA.

Grâce à sa plateforme Microbiome Ecosystem Technology (MET), MaaT Pharma a une position d'avant-garde pour couvrir l'écosystème complexe des espèces et fonctions qui composent le microbiote humain. La plateforme MET associe, d'une part, la plateforme gutPrint® et, d'autre part, l'expertise de la Société en production (aux normes cGMP) de médicaments issus du microbiote. gutPrint® est la plateforme propriétaire de biologie computationnelle de MaaT Pharma, permettant d'optimiser l'analyse de données métagénomiques et biologiques multi-sources grâce à des outils d'intelligence artificielle (IA) et ainsi de générer de nouveaux candidats médicaments innovants et personnalisés issues du microbiote. Pour sa fabrication de produits natifs, la Société a accès à un grand nombre de donneurs sains sélectionnés. Ceci permet la création d'une gamme de candidats médicaments polyvalents. Elle a également développé des technologies propriétaires de fabrication et de co-culture d'écosystèmes microbiens. Au moyen de sa plateforme, MaaT Pharma a déjà été capable de constituer un portefeuille de 14 familles de brevets. A l'avenir, la plateforme MET continuera de générer de nouveaux candidats médicaments innovants, qui pourront être positionnés pour cibler des maladies spécifiques. Cela permettra ainsi de renforcer le portefeuille de candidats médicaments de la Société et d'exploiter tout le potentiel de modulation du microbiote.

MaaT Pharma a été créée en 2014 par Hervé Affagard, CEO, lorsqu'il était entrepreneur en résidence avec Seventure et par le docteur Joël Doré, directeur de la recherche à l'INRAE. La Société compte aujourd'hui 51 employés avec des expériences variées dans le secteur des sciences de la vie, allant de la recherche et du

1 Gebrayel et al, J Transl Med, 2022, Singh et al, J Clin Invest. 2021

développement de candidats médicaments jusqu'à la phase de commercialisation. Par ailleurs, la Société possède des partenariats avec des instituts de recherche publiques et privés de premier plan (en particulier avec Skyepharma, l'INRAE, l'APHP, et l'Institut Gustave Roussy), pour accélérer l'innovation, conduire certaines de ses activités de recherche et de développement et accroître sa capacité de production industrielle aux normes pharmaceutiques avec l'objectif de soutenir le développement clinique puis commercial de ses candidats médicaments les plus avancés. Depuis sa création, MaaT Pharma a été soutenue par des investisseurs reconnus et spécialistes des sciences de la vie comme Health for Life Capital, Seventure Partners, INRAE Transfert, Fonds PSIM représenté par Bpifrance Investissement, Symbiosis, Crédit Mutuel Innovation, Celeste Management, Skyviews Life Science et Biocodex.

5.2.2 Les atouts de la Société

Pionnier du développement de candidats médicaments microbiote issus d'écosystèmes complets pour le traitement des tumeurs liquides et solides. MaaT Pharma développe une approche très originale de la modulation du microbiote, en concevant des candidats médicaments à haute richesse et diversité microbiennes. En effet, en raison de la complexité du microbiote humain, la Société estime que l'approche fondée sur l'écosystème complet pourrait permettre d'obtenir de meilleurs bénéfices cliniques que d'autres approches telles que l'utilisation de consortia, de souches uniques, ou encore l'utilisation de molécules visant le microbiote et qui sont utilisées par d'autres acteurs du domaine. Par ailleurs, la Société a développé deux gammes de candidats médicaments dits "natifs" dérivés de dons de donneurs sains et des produits dits "co-cultivés », ciblant respectivement des indications relativement rares liées à des dysbioses sévères et d'autres indications avec des dysbioses modérées à sévères dans lesquelles la modulation du microbiote intestinal pourrait améliorer les traitements contre des tumeurs solides. Cette approche en deux étapes permet, d'une part, d'accélérer la mise sur le marché des premiers produits natifs et, d'autre part, d'assurer l'expansion du portefeuille à des indications plus larges grâce aux produits co-cultivés et à une technologie de co-culture facilement industrialisable à grande échelle.

L'approche originale de la Société a été validée par des données cliniques convaincantes de Phase II et des données issues du programme d'Accès Compassionnel dans le traitement de l'aGVH, et est soutenue par des preuves scientifiques pour de nombreuses autres maladies. MaaT Pharma a confirmé l'intérêt de son approche tirant partie de l'écosystème microbien complet à travers des preuves de concept cliniques. En mars 2021, la Société a publié des résultats positifs de l'essai de Phase II, HERACLES, évaluant MaaT013 pour le traitement de l'aGvH. Ces résultats ont été confirmés à plusieurs reprises dans la cadre de l'utilisation de MaaT013 dans un programme d'autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU), ouvert en juillet 2019. De plus, bien que l'exploration de la modulation du microbiote à des fins thérapeutiques soit encore à ses débuts, des preuves scientifiques substantielles du potentiel thérapeutique du microbiote ont déjà été générées dans plusieurs indications différentes. MaaT Pharma continuera de s'appuyer sur des données scientifiques et sur l'expertise de son équipe et de ses conseillers pour positionner de manière optimale sa plateforme innovante MET, et continuer de faire progresser les connaissances sur le rôle thérapeutique de la modulation du microbiote.

Le portefeuille de candidats médicaments de la Société, en stade clinique avancé, est positionné pour adresser des indications à forte valeur ajoutée et pouvant générer des jalons de valeur à court terme. Au moyen de sa plateforme technologique, MaaT Pharma a construit un portefeuille de candidats médicaments diversifié qui a le potentiel de cibler de multiples maladies graves. MaaT013, le candidat médicament le plus avancé, est en cours d'évaluation dans un essai clinique de Phase III en Europe, ARES, pour le traitement de l'aGVH sévère et dans un phase IIa, Picasso, pour l'amélioration de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de mélanome.
MaaT033, deuxième candidat médicament et première formulation orale, est utilisé comme traitement d'appoint et de maintenance chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) et a pour objectif d'améliorer la survie globale des patients ayant reçu une allo-GCSH et de prévenir les complications (infections, GvH). Par ailleurs, la Société anticipe d'évaluer MaaT033 pour le traitement des patients souffrant de la SLA, en lançant un essai clinique pilote de Phase Ib au premier semestre 2023. MaaT03X, la nouvelle génération de thérapies issues du microbiote, correspond à une gamme de candidats médicaments co-cultivés oraux pouvant être configurés à façon pour améliorer la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans plusieurs indications de tumeurs solides distinctes. La production de données issue des activités cliniques est une opportunité de consolider la validation de

l'approche de la Société et d'élargir le portefeuille à d'autres indications. La Société estime que les indications thérapeutiques qu'elle cible avec ses candidats médicaments ont un profil commercial attractif avec des besoins médicaux insatisfaits importants et une forte différenciation.

La plateforme Microbiome Ecosystème Technology (MET), permet la génération et la production cGMP de candidats médicaments à base de microbiote développés avec une haute précision. La plateforme MET s'appuie sur deux piliers : d'une part gutPrint®, la plateforme propriétaire de biologie computationnelle, et d'autre part les processus et ressources propriétaires de production cGMP de MaaT Pharma, à la fois pour les produits natifs et co-cultivés. La plateforme MET a ainsi la capacité de capturer le large potentiel thérapeutique du microbiote. gutPrint® est une plateforme de métagénomique alimentée par de l'intelligence artificielle, qui sert de « moteur » à la génération de nouveaux candidats médicaments, sur la base de données de métagénomiques et de paramètres biologiques collectés chez des patients et des donneurs sains. Les installations de production cGMP (ou normes BPF) permettent de produire des candidats médicaments de haute qualité, polyvalents, contenant une large variété de souches bactériennes, et selon différentes présentations (orale ou enema) pour optimiser le positionnement thérapeutique. La plateforme MET est un outil qui permettra à la Société de continuellement renforcer et élargir son portefeuille.

Un portefeuille de propriété intellectuelle fort comprenant plusieurs familles de brevets stratégiques. La Société a bâti son portefeuille de propriété intellectuelle pour protéger ses produits natifs et ses produits de nouvelle génération (présentation orale, produits co-cultivés) au moyen de brevets, ou de protections du savoir-faire visant à protéger les candidats médicaments, procédés, indications et fonctionnalités. Le portefeuille de la Société comprend actuellement 14 familles de brevets actifs, couvrant les dispositifs, procédés, candidats médicaments et indications. Le large portefeuille de brevets de la Société et la protection associée, ainsi que la réglementation pour la protection des données lui permettront de bénéficier d'une exclusivité de marché allant de 2036 à 2042 selon les brevets, dans tous les marchés pertinents. MaaT Pharma poursuivra le développement et le renforcement de son portefeuille de propriété intellectuelle parallèlement à la génération continue de nouvelles innovations et candidats médicaments par la plateforme MET.

Une équipe de direction solide et un conseil scientifique composé d'experts reconnus dans le monde. Depuis sa création, MaaT Pharma a été entourée par des entrepreneurs, des scientifiques, des médecins, des spécialistes et des universitaires. Hervé Affagard, CEO de la Société et le docteur Joël Doré, toujours actifs dans la définition de la stratégie et les affaires opérationnelles de la Société, ont fondé conjointement MaaT Pharma en 2014. En support de son équipe de management, MaaT Pharma a su s'entourer de leaders d'opinions clés qui ont travaillé de manière *ad-hoc* au sein du conseil scientifique, composé de médecins de renommée internationale dans le domaine de l'hémato-oncologie. Le conseil scientifique de la Société est présidé par Ernst Holler, MD, PhD, ancien directeur du programme clinique et expérimental de transplantation allogénique de cellules souches au département de médecine interne de l'Université de Regensburg en Allemagne.

5.2.3 La Stratégie de la Société

Construire une société biopharmaceutique complètement intégrée qui peut efficacement commercialiser ses candidats médicaments sur les marchés ciblés MaaT Pharma projette de poursuivre son évolution en tant que société biopharmaceutique dans le but de commercialiser ses biothérapies innovantes issues du microbiote auprès des établissements prenant en charge des patients souffrant de maladies graves dans des marchés clés, notamment en Europe et aux États Unis tout en restant opportuniste vis-à-vis des marchés asiatiques. La Société estime qu'elle pourra à terme assurer de façon indépendante la commercialisation de ses produits les plus avancés, en raison de l'hyperspécialisation et centralisation des centres hospitaliers réalisant la procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques (permettant à un petit nombre de centres de couvrir un large territoire). Au regard du potentiel de sa plateforme propriétaire à générer de nouveaux candidats médicaments pouvant traiter une grande variété d'indications et adresser de grands marchés, la Société sera amenée à décider de la mise en place d'éventuels accords de collaboration avec un ou plusieurs partenaires de plus grande taille pour le développement et/ou la commercialisation de certains candidats médicaments dans certaines indications ou géographies. Pour accomplir sa vision et devenir une société complètement intégrée, MaaT Pharma aspire à prendre les meilleures décisions possibles pour maximiser le potentiel de sa technologie et créer de la valeur pour ses actionnaires.

Miser sur l'expertise interne pour découvrir des thérapies innovantes issues du microbiote pouvant cibler des maladies avec des besoins médicaux insatisfaits importants. Depuis sa création, MaaT Pharma a accumulé une expertise significative dans le développement de candidats médicaments soutenu au moyen d'un écosystème puissant composé notamment de son équipe, son conseil scientifique, ses conseillers et ses partenaires. Ces compétences ont permis à la Société de devenir pionnière dans le domaine de l'application thérapeutique des écosystèmes bactériens complets et de réussir la preuve de concept de cette approche innovante. La Société prévoit de continuer de valoriser et développer ses capacités pour faire progresser ses candidats médicaments, MaaT013 et MaaT033, respectivement pour le traitement de l'aGVH et pour l'amélioration de la survie globale des patients ayant reçu une allo-GCSH. De plus, MaaT Pharma vise à utiliser son expertise et ses capacités technologiques pour développer la prochaine génération de thérapies issues du microbiote, configurables et co-cultivées, avec sa gamme MaaT03X pour cibler des besoins importants qui restent insatisfaits malgré la révolution apportée par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en oncologie des tumeurs solides.

Se concentrer sur la modulation du microbiote pour les indications en oncologie (tumeurs cancéreuses liquides et solides) et certaines maladies du SNC. La modulation du microbiote présente une large gamme d'applications potentielles ; MaaT Pharma a fait le choix de concentrer ses efforts sur le développement de thérapies pour traiter des maladies graves avec des besoins médicaux insatisfaits importants dans les domaines de l'hémato-oncologie, de l'oncologie ainsi que certaines maladies neurologiques. La Société estime que cette spécialisation permet de maximiser son expertise et de consolider sa position de pionnière dans l'environnement du microbiote tout en se différenciant de ses pairs qui diversifient leurs activités dans plusieurs domaines thérapeutiques. Si la Société a concentré son développement initial sur certaines indications, elle est confiante sur le potentiel thérapeutique de son approche innovante de modulation du microbiote dans d'autres maladies dans lesquelles le microbiote est impliqué. Ainsi, la Société pourrait décider d'entrer dans des accords de collaboration ou de licence avec des partenaires stratégiques pour ces autres indications thérapeutiques. Ces partenariats pourraient consolider la validation de la plateforme et apporter des financements non-dilutifs tout en préservant le focus stratégique de la Société.

Mettre en œuvre une stratégie efficiente pour rapidement parvenir à la preuve de concept sur des marchés de niche à forts besoins médicaux et qui pourrait être extrapolée à une gamme de maladies plus large. La stratégie de MaaT Pharma consiste à valider son approche différenciée dans des indications de niche sélectionnées puis d'élargir à des indications connexes lorsque la preuve de concept aura été apportée. Cette stratégie permet à la Société d'agrandir son portefeuille et la taille du marché total adressable tout en optimisant les coûts et les temps de développement et en réduisant les risques cliniques. Les résultats de CIMON, publiés en juin 2022, confirment la tolérance du produit chez des patients et la restauration du microbiote. Ils serviront de base clinique pour élargir la cible thérapeutique et traiter l'ensemble des patients souffrant de tumeurs hématologiques malignes ayant subi une greffe allo-GCSH[2] mais aussi d'autres pathologies ou MaaT033 pourrait être pertinent, comme témoigne l'extension en SNC. De même, la Société prévoit de déployer cette stratégie pour élargir ses activités et cibler des besoins insatisfaits en immuno-oncologie, d'abord avec l'essai PICASSO (MaaT013) puis avec ses produits co-cultivés MaaT03X.

Tirer le meilleur parti de la plateforme de biologie computationnelle gutPrint® et de la technologie brevetée de co-culture d'écosystèmes complets pour continuellement élargir son portefeuille avec de nouvelles MET (Microbiome Ecosystem Therapies) [3]***).*** La plateforme propriétaire de la Société permet d'utiliser les données cliniques déjà accumulées pour réduire significativement le temps développement de nouveaux candidats médicaments et les risques associés. En raison de la spécificité distincte de la biologie du microbiote chez les humains, le développement de candidats médicaments sur la seule base de travaux en laboratoires et sur des modèles animaux est complexe. La plateforme de la Société permet d'analyser de manière quasi-exhaustive l'ensemble des micro-organismes présents dans le microbiote, y compris les souches qui ne peuvent pas être cultivées *in vitro* ou sont de manière générale difficiles ou impossibles à analyser. Cette analyse sert de base à la définition et au développement de nouveaux médicaments. A la date du présent document d'enregistrement, MaaT Pharma a été capable de générer une base de données

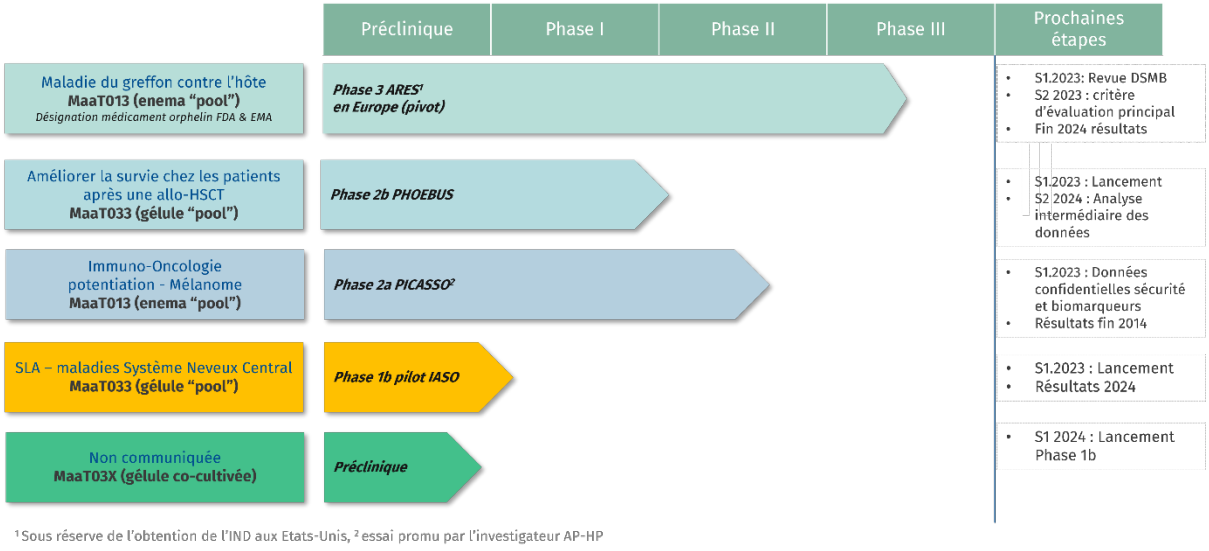
[2] En janvier 2022, la Société a décidé d'anticiper la clôture de cet essai, sur la base de premiers résultats préliminaires de sécurité et d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques (engraftment) positifs obtenus dans 4 des 5 cohortes de patients de CIMON ; les résultats complets ont été publiés en juin 2022, et permettent de soutenir l'initiation de l'essai de Phase IIb chez les patients ayant reçu une allo-GCSH.

[3] MET : médicaments issus d'un écosystème microbien complet

propriétaire issue du microbiote contenant un nombre significatif de séquences de gènes bactériens issus d'un large panel d'individus, permettant ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de créer des librairies propriétaires des écosystèmes du microbiote humain. La combinaison de gutPrint® et de processus de fabrication innovants et exclusifs, aux normes cGMP, servent de pierre angulaire au renforcement et à l'élargissement du portefeuille de la Société.

Collaborer étroitement avec les autorités réglementaires pour un développement efficient de nouvelles modalités thérapeutiques. En plus de sa position pionnière dans le développement de thérapies visant la restauration de l'écosystème complet du microbiote, MaaT Pharma a bâti une position de leader dans la définition des processus réglementaires pour les nouvelles approches thérapeutiques dérivées du microbiote, en échangeant depuis novembre 2014 avec l'ANSM et grâce à la validation de plusieurs essais cliniques dans le domaine du TMF. Au moyen de collaborations étroites avec les autorités réglementaires, la Société a été capable de soutenir la mise en place de dispositifs réglementaires adaptés à l'évaluation de ses candidats médicaments et d'obtenir une reconnaissance pour son approche thérapeutique innovante. En 2018, la Société a reçu la désignation de médicament orphelin pour MaaT013 par l'agence fédérale du médicament aux États-Unis (FDA) ainsi que par l'autorité européenne du médicament (EMA). De plus l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a reconnu le bénéfice clinique de MaaT013 dans l'aGVH en autorisant son utilisation à travers une autorisation d'accès compassionnel (anciennement autorisation temporaire d'utilisation nominative ou ATU).

5.2.4 Le portefeuille de la Société et les opportunités de marché



MaaT013 est un candidat médicament biothérapeutique, à écosystème complet, élaboré à partir d'échantillons de microbiote intestinal issus de plusieurs donneurs sains (via une technologie de 'pooling'), standardisé et prêt à l'emploi, qui se présente sous la forme d'un enema, c'est-à-dire une solution de lavement. Il s'agit d'un produit à haute densité microbienne, caractérisé par des niveaux élevés et standardisés de diversité et de richesse des espèces microbiennes. Le processus de fabrication de MaaT013 garantit également une abondance constante des espèces 'Butycore™'[4] qui produisent des métabolites aux effets anti-inflammatoires. MaaT013 vise à rétablir la relation symbiotique entre le microbiote intestinal fonctionnel du patient et son système immunitaire afin de corriger la réponse et la tolérance des fonctions immunitaires et ainsi traiter la maladie aiguë du greffon contre l'hôte à prédominance gastro-intestinale et résistante aux stéroïdes (GI-RS). MaaT013 est fabriqué en France sur le site de production européen centralisé de MaaT Pharma, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) actuelles. MaaT013 a obtenu la désignation de médicament orphelin de la FDA et l'EMA en 2018. MaaT013 a obtenu des résultats positifs dans le cadre de l'essai HERACLES de Phase II et est déjà administré dans le cadre d'une

[4] Butycore est un groupe de 15 genres différents connus pour produire des acides gras à chaine courte.

ATU accordée par l'ANSM en 2019. À ce jour, plus de 150 patients ont été traités par MaaT013 dans 24 centres en Europe.
L'essai « ARES », essai pivot de Phase III conçu pour étayer l'enregistrement à l'échelle mondiale de MaaT013, chez 75 patients dans environ 40 centres répartis dans l'UE et aux États-Unis. La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne, un nombre de pays européens plus élevé que prévu initialement. La Société a annoncé l'inclusion du premier patient en mars 2022. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023 et la Société prévoit de communiquer après la recommandation du DSMB. L'initiation d'essais cliniques pour MaaT013 aux États-Unis (U.S.) dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique ou Investigational New Drug (IND), dépendra des échanges en cours avec la FDA en réponse à la lettre de maintien de la suspension clinique reçue au mois d'août 2022. En janvier 2023, la Société a indiqué avoir reçu une lettre de la FDA contenant une liste de mesures à respecter afin que la suspension de l'essai clinique soit levée. Ces mesures seront intégrées dans le dossier de demande d'IND par la Société. La communication fournit ainsi une marche à suivre concernant la technologie de « pooling » de MaaT Pharma dans le cadre de cet IND. La Société va donc préparer rapidement une lettre de réponse complète et dans l'intervalle, la suspension clinique est maintenue.
En immuno-oncologie, MaaT013 est évalué dans le cadre de l'étude PICASSO, essai clinique collaboratif de preuve de concept de Phase IIa, dont le promoteur est l'AP-HP et qui a reçu l'approbation de l'ANSM au deuxième semestre 2021. L'essai PICASSO évaluera l'effet de MaaT013 sur l'amélioration de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de mélanome. En avril 2022, la Société a annoncé le lancement de cet essai clinique de Phase 2a promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), l'ipilimumab (Yervoy®) et le nivolumab (Opdivo®), traitements de référence de première ligne des patients avec un mélanome métastatique. La Société pourrait recevoir au cours du premier semestre 2023 les données en lien avec les biomarqueurs biologiques lorsque la moitié des patients aura été recrutée et que ces derniers auront été évalués 9 semaines après la randomisation.
Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2024, comme prévu.

MaaT033 est un candidat médicament biothérapeutique, à écosystème complet, élaboré à partir d'échantillons de microbiote intestinal issus de plusieurs donneurs sains (via une technologie de "pooling"), standardisé et prêt à l'emploi, pour administration orale. MaaT033 est conçu pour rétablir l'ensemble des fonctionnalités de l'écosystème intestinal afin d'améliorer les résultats cliniques et de contrôler les événements indésirables liés aux traitements conventionnels contre le cancer. La formulation en gélule brevetée facilite l'administration et permet une administration ciblée dans une zone prédéfinie de l'intestin, tout en préservant les propriétés particulières du principe actif, à savoir une richesse et une diversité élevées et constantes des espèces microbiennes, et une abondance standardisée des espèces anti-inflammatoires Butycore™ (cf ci-dessus MaaT013). MaaT033 est fabriqué en France sur le site de production européen centralisé de MaaT Pharma, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) actuelles.
La Société a publié en juin 2022, les résultats de l'étude de Phase Ib CIMON de recherche de dose chez des patients souffrant de leucémie myéloïde aigüe ayant subi une chimiothérapie intensive, et présentant conséquemment une dysbiose intestinale sévère. Ces résultats confirment les données intermédiaires positives de sécurité et d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques (« engraftment ») issues des quatre premières cohortes de l'essai CIMON. Les données montrent une implantation des espèces bactériennes bénéfiques rapide, robuste et sûre par MaaT033 de l'intestin de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique à haut risque ayant reçu une chimiothérapie intensive ; elles permettent la sélection d'une dose recommandée pour la suite du développement clinique. Ces données représentent la première confirmation du mécanisme d'action de MaaT033 chez l'homme. La Société prépare le lancement d'un essai de Phase IIb, « PHOEBUS », pour évaluer MaaT033 comme traitement d'appoint et de maintenance chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La Société a reçu les autorisations réglementaires de lancement d'essais cliniques, l'étude devrait être lancée dans le courant du 2° trimestre 2023.
Des études récentes ont souligné l'importance de l'axe microbiote-intestin-cerveau et le rôle joué par le microbiote intestinal dans les maladies neurologiques. Il a notamment été observé que les patients atteints de troubles neurodégénératifs présentent à la fois des symptômes gastro-intestinaux [5] et au niveau du système

[5] Gebrayel et al, J Transl Med, 2022, Singh et al, J Clin Invest. 2021

nerveux central (SNC). De plus en plus d'études suggèrent que les patients atteints de SLA présentent une inflammation au niveau de l'intestin et des altérations de la composition des microbes intestinaux, avec des niveaux de bactéries bénéfiques réduits.
MaaT Pharma a ainsi décidé d'étendre sa recherche scientifique à la SLA, ce qui pourrait ouvrir la voie pour une approche dédiée pour plusieurs maladies neurodégénératives. S'appuyant sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité réalisée par l'équipe « Discovery » de MaaT Pharma, la Société initiera au premier semestre 2023 une étude pilote de Phase 1b dans la SLA évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie.

MaaT03X est une gamme de candidats médicaments microbiote oraux, co-cultivés, de grande richesse et diversité, prêts à l'emploi et configurés pour permettre le transfert d'une signature microbienne adaptée à chacune des indications visées. Grâce aux travaux réalisés sur la plateforme MET de MaaT Pharma, les produits MaaT03X sont spécialement conçus pour restaurer la diversité et la fonctionnalité complètes de l'écosystème intestinal sur la base des signatures de microbiote considérées comme favorables pour chacune des maladies considérées. MaaT Pharma estime que la gamme MaaT03X peut déclencher une modulation immunitaire permettant d'améliorer les résultats cliniques et de contrôler les événements indésirables liés aux traitements conventionnels contre le cancer. Ces candidats médicaments seront fabriqués sur le site de production européen centralisé de MaaT Pharma répondant aux BPF actuelles grâce à sa technologie exclusive de co-culture d'écosystèmes complets, qui permet de répondre aux besoins d'un large marché. Le premier MaaT03X fait l'objet des études précliniques pour une indication de tumeur solide tenue confidentielle à ce jour, évaluant la capacité du produit à améliorer la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

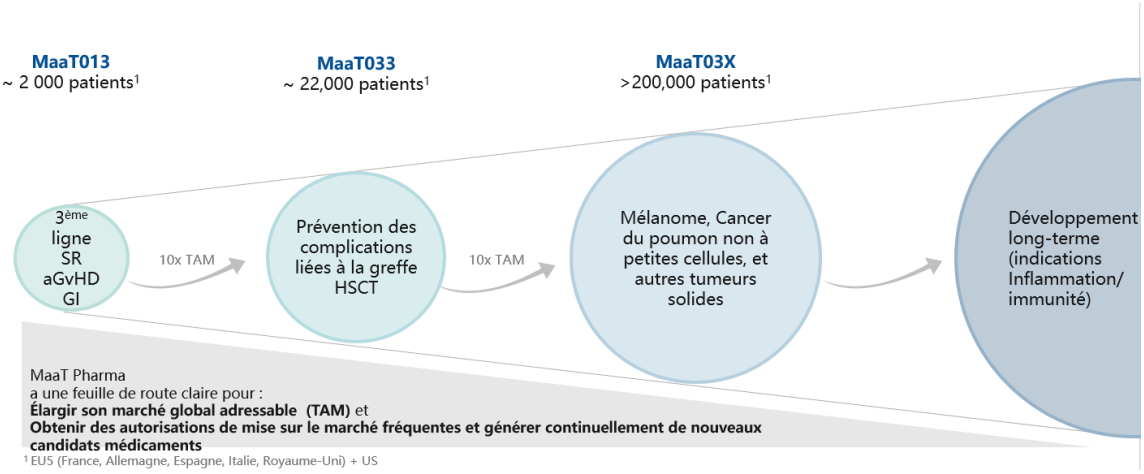


Figure 1 Populations de patients qui pourraient être ciblées par les candidats médicaments de MaaT Pharma

5.2.5 Le microbiote

5.2.5.1 Le microbiote et ses fonctions

Le microbiote est une communauté écologique de bactéries commensales et plus généralement de micro-organismes symbiotiques présents à l'intérieur et à la surface de tous les organismes multicellulaires étudiés à ce jour. Un microbiote se compose donc de bactéries, d'archées, de protistes, de champignons et de virus. Le terme « microbiote » désigne soit les génomes collectifs des micro-organismes qui résident dans une niche environnementale, soit les micro-organismes eux-mêmes. Plus de 100 000 milliards de micro-organismes symbiotiques vivent à la surface et au sein des êtres humains et jouent un rôle important dans la santé et les maladies chez l'homme. Le microbiote humain, en particulier le microbiote intestinal, a même été considéré comme un « organe essentiel »[6], portant environ 150 fois plus de gènes qu'il n'en existe dans l'ensemble du génome humain[7].

6 O'Hara AM, 2006
7 Ursell LK, 2014

La composition et la colonisation du microbiote intestinal commencent à la naissance et résultent de la combinaison des échanges de microbiote mère-enfant et d'autres facteurs tels que l'environnement et le régime alimentaire, entre autres. L'hôte offre un environnement riche en nutriments et une résidence pour les bactéries intestinales qui, à leur tour, contribuent au fonctionnement physiologique de l'hôte en produisant notamment des acides gras à chaîne courte et des vitamines essentielles. Cette relation durable, mutuellement bénéfique, entre l'hôte et les bactéries intestinales est dite symbiotique. Bien que le profil du microbiote soit considéré comme relativement stable vers l'âge de trois ans, sa composition est dynamique et reste sensible aux variations transitoires ou, dans de rares cas, aux changements majeurs qui peuvent survenir tout au long de la vie de l'hôte. Une modification délétère de l'équilibre du microbiote intestinal est qualifiée de dysbiose. Les modifications de la composition des communautés microbiennes fécales et intestinales, ou dysbiose microbienne intestinale, ont été associées à plusieurs maladies auto-immunes, maladies inflammatoires de l'intestin et d'autres maladies inflammatoires d'origine immunitaire (cf. *Figure 4*).

Chez l'être humain, la symbiose entre les micro-organismes et l'hôte crée une **interaction fonctionnelle homéostatique qui influence différents systèmes physiologiques**, en particulier notre **métabolisme** et notre **système immunitaire**. Une bonne symbiose offre une protection grâce à une barrière intestinale plus forte, contribue à l'éducation et à la maturation du système immunitaire contre les menaces pathologiques, optimise le métabolisme et favorise une physiologie intestinale normale, y compris ses interactions avec d'autres organes distants, tels que le cerveau. La dysbiose, au contraire, est déclenchée par une altération du dialogue entre l'hôte et les micro-organismes et entraîne des troubles fonctionnels.

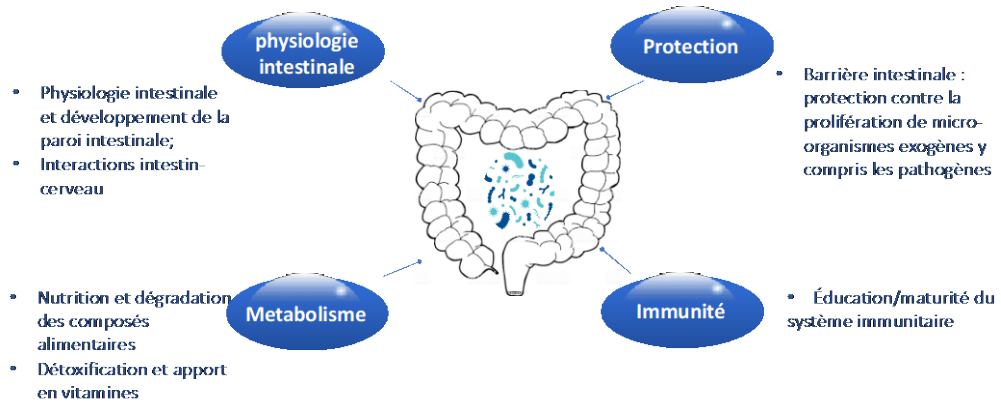


Figure 2. Les quatre fonctions clés d'un microbiote intestinal sain, comprenant un écosystème dynamique « complet » de commensales, de bactéries symbiotiques et pathogènes, de virus, de protistes, d'archées et de champignons. (© Joël Doré)

Chez les personnes en bonne santé, les bactéries interagissent au sein d'un **écosystème riche et diversifié**, **modulant activement et de manière continue la fonctionnalité du système immunitaire (cf.** *Figure*).

- La **richesse et la diversité** des bactéries permettent la **production de métabolites modulateurs de l'immunité** (comme les acides gras à chaîne courte) et **prévient la colonisation par des agents pathogènes**, en augmentant la résilience ? et empêche l'infiltration de bactéries pathogènes en renforçant la barrière intestinale aussi connue sous le nom de **barrière épithéliale physique**.
- La localisation, au niveau de la paroi subépithéliale, de 80 % des défenses cellulaires de l'hôte (système immunitaire inné et adaptatif) permet un **dialogue permanent entre le système immunitaire et le microbiote**, qui contribue tout au long de la vie à l'éducation et à la modulation de l'immunité.

Le microbiote a des implications dans une grande variété d'indications étant donné sa capacité à éduquer et à moduler le système immunitaire.
MaaT Pharma se concentre sur la restauration de l'ensemble de l'écosystème du microbiote pour traiter la dysbiose à l'aide de médicaments issus de processus de fabrication natifs ou co-cultivés.

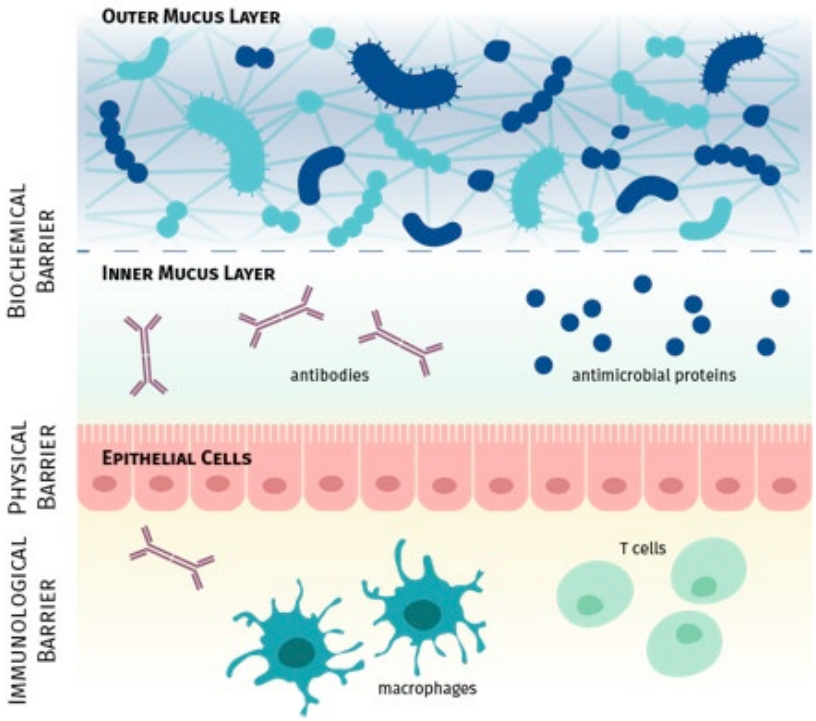


Figure 3. Rôle du système de mucus gastro-intestinal dans l'homéostasie intestinale (© MaaT Pharma)

5.2.5.2 Rationnel médical et applications thérapeutiques potentielles

Les déséquilibres du microbiote et la dysbiose touchent 25 % de la population mondiale[8] et jusqu'à 75 % de la population présentant un IMC < 30[9]. Cet état s'accompagne d'une perte des fonctions protectrices essentielles généralement assurées par l'état symbiotique. Si le dialogue microbiote/hôte n'est pas rétabli, le corps sera exposé à des risques chroniques et sévères d'infections et de pathologies telles qu'un métabolisme déficient, un état inflammatoire, voire une altération des fonctions nerveuses/mentales. Plusieurs facteurs, tels que le stress ou un traitement médical ayant des effets sur le microbiote intestinal ou le système immunitaire (antibiotiques, chimiothérapie, etc.), sont susceptibles de perturber la symbiose microbiote/hôte. Compte tenu de ses quatre fonctions clés, le microbiote intestinal se retrouve impliqué dans presque tous les domaines de la santé humaine, notamment l'immunologie, les maladies infectieuses, le métabolisme et l'endocrinologie, les troubles gastro-intestinaux et neurologiques (voir la Figure 4 ci-dessous). Selon les indications, on a pu démontrer une simple corrélation entre l'état du microbiote et la pathologie (ou la réponse aux traitements) ou proposer des hypothèses mécanistiques spécifiques et vérifiables. Dans certains cas, l'hypothèse de causalité est fortement étayée par des données issues de protocoles de transfert de microbiote intestinal : soit de patients à des animaux dépourvus de germes, où le transfert peut par exemple induire des symptômes similaires à la maladie[10], soit de donneurs sains à des patients, chez lesquels le transfert peut soulager les symptômes de la maladie[11].
Toutes les indications énumérées ci-dessous sont des indications pouvant être ciblées par des approches thérapeutiques à base de microbiote.

[8] Le Chatelier Nature 2013 & Cotillard Nature 2013
[9] IMC: indice de masse corporelle, Aron-Wisnewsky J,Gut. 2019
[10] Ridaura, Science 2013 ; Le Roy, Gut 2013 ; Llopis, Gut 2016 ; Schaubeck, Gut 2016 ; Sharon, Cell 2019 ; Kelly, J Psych Res 2016
[11] Vrieze, Gastroenterology 2012 ; Philips, Clin Gastro Hepatol 2016 ; Paramsothy, Lancet 2017 ; Costello JAMA 2019 ; Kang, Sci Reports 2019

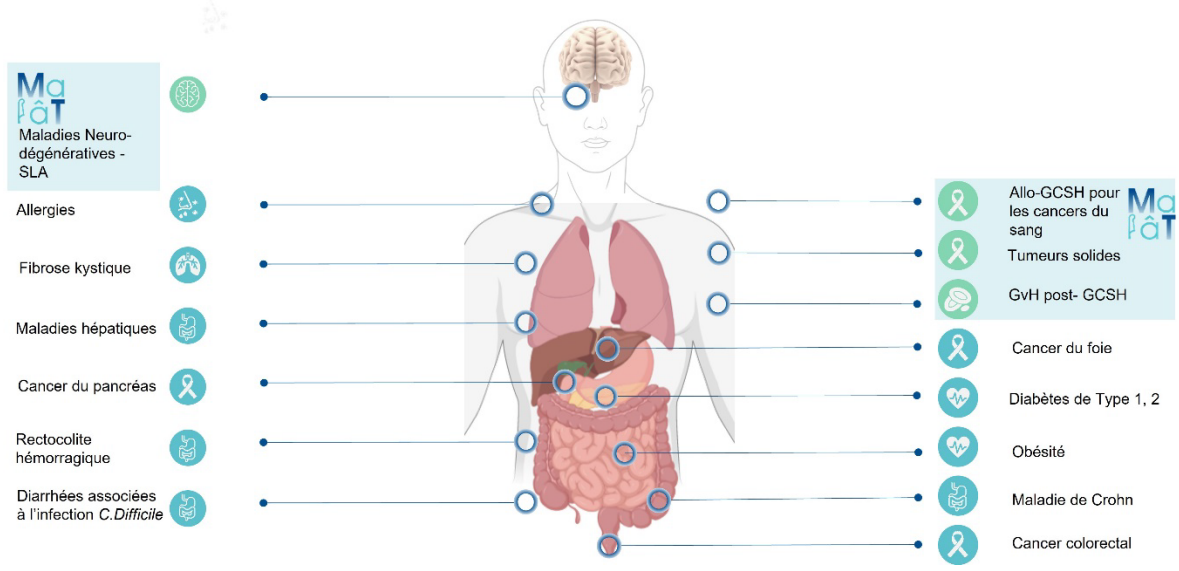


Figure 4. La dysbiose peut avoir différentes causes, potentiellement corrélées, et se caractériser par un microbiote appauvri, une inflammation, un stress oxydatif ou le syndrome de l'intestin perméable (perte du rôle protecteur). La dysbiose a été associée à un grand nombre d'états ***pathologiques****, tels que représentés ci-dessus. MaaT Pharma se positionne en oncologie* ***en termes de stratégie d'accès au marché initial****, avec pour domaines d'applications actuels la maladie du greffon contre l'hôte (aGvH), la prévention des complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients avec des tumeurs oncologiques liquides (allo-GCSH) et l'amélioration de la réponse aux* ***inhibiteurs de points de contrôles immunitaires*** *(ICI) pour le traitement des tumeurs oncologiques solides.*

5.2.5.3 Paysage concurrentiel dans la filière du microbiote

Les industries biotechnologiques et pharmaceutiques, notamment le secteur des médicaments dérivés du microbiote, se caractérisent par des technologies en évolution rapide, une forte concurrence et une importance considérable accordée à la propriété intellectuelle. La recherche scientifique et les travaux dans le domaine du microbiote ont augmenté de manière exponentielle ces dernières années, grâce aux avancées technologiques et notamment à la réduction significative du coût des tests de séquençage à haut débit. Cela a permis de documenter les aspects à la fois quantitatifs et fonctionnels des communautés microbiennes, ainsi que leurs interactions et leurs effets, tant au sein d'un hôte que dans un environnement externe, dans le cadre d'une communauté écologique. Bien que les domaines les plus étudiés concernent les maladies gastro-intestinales (par ex. MICI, maladie de Crohn, etc.) et les maladies infectieuses (par ex. *C. difficile*), les indications en oncologie et en dermatologie suscitent un intérêt croissant. De nombreuses possibilités restent à explorer dans le domaine des médicaments dérivés du microbiote ; seules quelques-unes sont actuellement en essai clinique de Phase III.

Le succès du développement continu devrait contribuer à la croissance globale du marché mondial des médicaments dérivés du microbiote.

Notamment, en 2020, Rebiotix/Ferring et Seres Therapeutics ont publié les premières données positives de Phase III portant sur des produits dérivés d'écosystèmes complets issus de donneurs pour le traitement de *C. difficile*. Cela a marqué une étape clé dans ce domaine

Par ailleurs, le 30 novembre 2022, la FDA a approuvé REBYOTA® (microbiote fécal, live-jslm), un produit biothérapeutique vivant innovant d'un nouveau genre développé par Ferring Pharmaceuticals, basé sur le microbiote, indiqué pour la prévention de la récidive de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez les personnes de 18 ans et plus, après un traitement antibiotique pour une ICD récidivante. D'autres autorisations de médicaments dérivés du microbiote sont attendues en 2023.

5.2.5.3.1 Aperçu des approches concurrentielles dans le domaine du microbiote

Les approches thérapeutiques basées sur le microbiote sont traditionnellement classées comme suit :

- Les « Produits Biothérapeutique Vivants »[12] ((PBV) ou « bactéries-médicaments »[13], pour lesquels des bactéries et virus servent eux-mêmes de traitements. Il peut s'agir de souches bactériennes uniques, de consortiums de souches sélectionnées ou de produits biothérapeutiques vivants à écosystème complet. Ces médicaments peuvent provenir de donneurs (extraction du microbiote naturel) ou être produits par co-culture. Dans ce dernier cas, les bactéries elles-mêmes peuvent être modifiées.
- « Médicaments issus des bactéries »[14] : il s'agit de molécules thérapeutiques (petites molécules ou peptides, souvent des métabolites produits par les bactéries) identifiées dans le microbiote.
- « Traiter les bactéries »[15] : approches ayant recours à d'autres méthodes thérapeutiques (par ex. phages, petites ou grandes molécules, etc.) dont le but est de moduler le microbiote préexistant en agissant sur certaines espèces spécifiques.

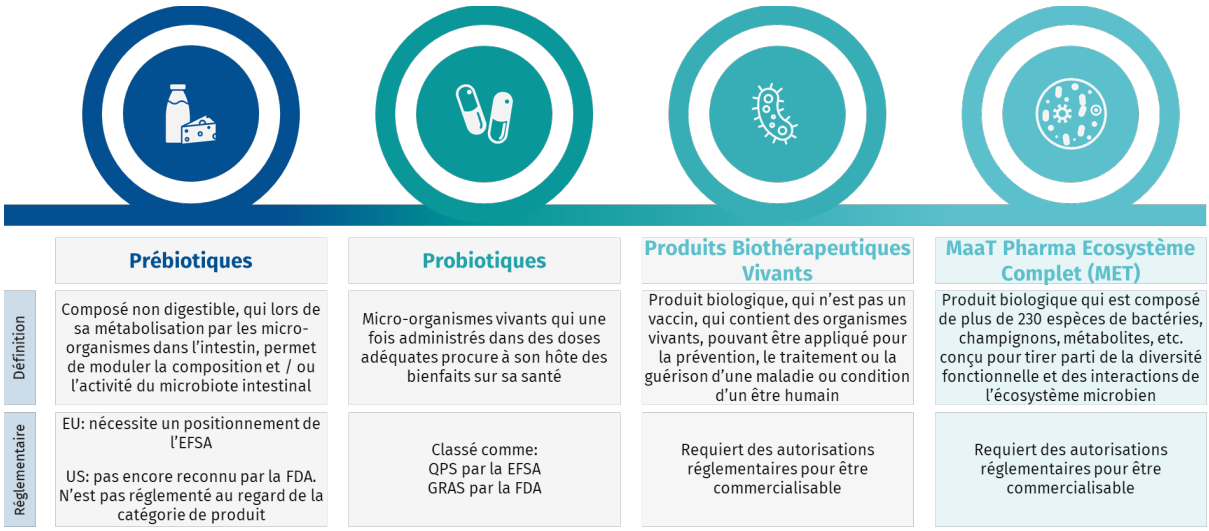


Figure 5 Une variété de méthodes ont émergé pour le traitement de la dysbiose intestinale

La Figure 6 suivante représente certains acteurs du secteur en fonction de cette classification. Comme le montre la Figure 6 ci-dessous, MaaT Pharma occupe une position de leader dans ce domaine, notamment pour les raisons suivantes :

- La Société **exploite pleinement la diversité fonctionnelle et donc le potentiel thérapeutique de l'ensemble de l'écosystème microbien**, tant dans ses gammes de produits natifs que de produits fermentés. La **diversité microbienne** sert de fondement à la restauration d'un **système immunitaire fonctionnel** chez le patient et la définition de **signatures écosystémiques spécifiques complexes** permet de maximiser les chances de succès pour traiter chaque indication d'intérêt (avec un potentiel de centaines de souches)
- **La plateforme MET, qui associe la plateforme de biologie computationnelle** gutPrint® **et la technologie exclusive de co-culture de la Société**, permettra de continuer à générer une gamme de nouveaux candidats médicaments exploitant cette diversité fonctionnelle du microbiote t tout en garantissant la mise à l'échelle industrielle des produits développés. En effet, d'une part, les approches à souche ou molécule unique ne permettent pas nécessairement d'imiter correctement la diversité fonctionnelle du microbiomte, ce qui peut entraîner des limites au regard de l'efficacité et de la sécurité. D'autre part, les approches par consortiums (mélanges de 2 à environ 20 souches maximum, en général) dépendent de procédés de fabrication complexes, chaque souche étant cultivée individuellement avant que le mélange ne puisse être réalisé. À l'inverse, une fois qu'une signature écosystémique cible est établie grâce à gutPrint®, la technologie de co-culture de MaaT

[12] « Live Biotherapeutic Product » ou LBP
[13] « Bugs as Drugs »
[14] « Drugs from Bugs »
[15] « Drug the bugs »

Pharma exploite la capacité naturelle des souches à se développer et à se stabiliser ensemble, en maintenant l'entière fonctionnalité de l'écosystème et en assurant une industrialisation rentable.

- **La Société a acquis une grande expertise en oncologie** avec son premier produit **MaaT013, le produit d'hémato-oncologie issu du microbiote le plus avancé à l'échelle mondiale** ainsi qu'un réseau bien établi de leaders d'opinion mondiaux et de collaborations avec des centres cliniques de renom en Europe.

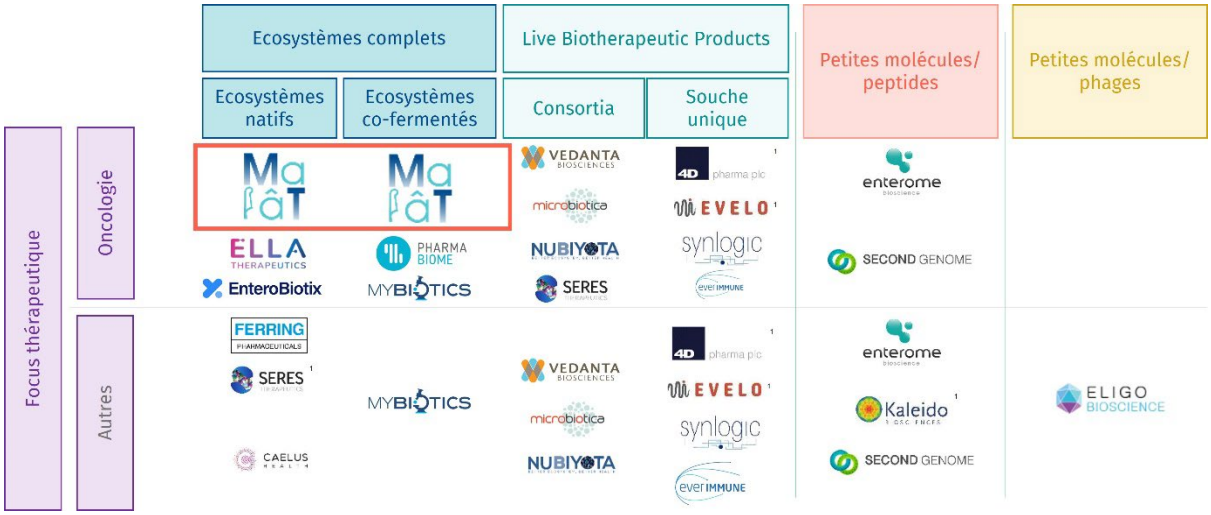


Figure 6. Aperçu de certains acteurs dans le paysage concurrentiel du microbiote

5.2.5.3.2 Présentation comparative des produits biothérapeutiques vivants (LBP)

	Produit biothérapeutique vivant		MaaT Pharma
	Souche unique	Consortium	Ecosystème complet (MET)
	Une seule souche bactérienne fermentée sélectionnée	Environ 2-20 souches de bactéries sélectionnées	Ecosystème complet avec plus de 230 espèces de bactéries, champignons, métabolites etc.
+	• Aisé à contrôler et à fabriquer • Correspond au rationnel classique « un médicament/une fonction » de l'industrie pharmaceutique	• Peut offrir plus de fonctionnalités par rapport à une souche unique	• Utilise toutes les fonctionnalités de la signature complète • Restauration du dialogue hôte/microbiote • Potentiel de colonisation réussie plus élevé • Meilleure probabilité de fonctionner en équipe • Diminution de « l'effet donneur » • Technologie de fermentation permettant une mise à l'échelle industrielle et minimisant les coûts
−	• Colonisation potentiellement médiocre (compétition avec l'écosystème microbien de l'hôte) • Perte des réseaux fonctionnels liés à l'écosystème • Perte de fonction due à l'absence de métabolites et de phages	• Colonisation potentiellement médiocre / risque de déséquilibre (surcroissance de certaines espèces) • Perte des réseaux fonctionnels liés à l'écosystème • Perte de fonction en raison de l'absence de métabolites et de phages • Pas de garantie sur la capacité du consortia à fonctionner « en équipe » • Complexité de fabrication (2-20 fermentations individuelles / mélange final)	• Cadre réglementaire en cours de développement

Tableau 2 Comparaison des typologies de biothérapies issues du microbiote à l'approche MaaT Pharma.

5.2.6 La plateforme Microbiome Ecosystem Therapy™ de la Société

Les candidats médicaments issus d'un écosystème microbien (**Microbiome Ecosystem Therapies**™ ou « MET ») de MaaT Pharma sont des produits à haute diversité et haute richesse microbiennes, spécifiques d'une indication, dont le but est de tirer le meilleur parti de la diversité fonctionnelle d'un écosystème microbien complet.

- MaaT Pharma a déployé **l'une des premières plateformes au monde pour développer et produire les candidats médicaments natifs** MaaT013 et MaaT033, dérivés de donneurs et « poolés » à partir de plusieurs donneurs. Ces thérapies ont pour objectif de restaurer la symbiose dans des indications pour lesquelles les patients présentent une dysbiose sévère, souvent iatrogène.
- Plus récemment, **MaaT Pharma a utilisé les connaissances accumulées avec ses produits natifs pour développer une nouvelle génération de produits, MaaT03X, qui peuvent être conçus rationnellement à partir de données de patients et co-cultivés à large échelle**. Les produits MaaT03X sont des thérapies modulatrices de l'immunité chez des patients qui reçoivent des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour le traitement de tumeurs solides cancéreuses.

La plateforme de développement MET repose sur deux piliers :

- gutPrint®, plateforme propriétaire de biologie computationnelle, qui sert de « moteur » à la génération de nouveaux candidats médicaments, sur la base de données de métagénomiques et de paramètres biologiques collectés chez des patients et des donneurs sains
- Les **process et ressources propriétaires de production cGMP de MaaT Pharma**, à la fois pour les produits natifs et co-cultivés.

5.2.6.1 gutPrint®

gutPrint® est une plateforme de biologie computationnelle de pointe. C'est le moteur qui alimente les capacités de génération de produits candidats de MaaT Pharma, élargissant et renforçant continuellement sa gamme.

gutPrint® regroupe et traite les données (à la fois du microbiote et de l'hôte) recueillies auprès des patients, des donneurs sains et dans la littérature de manière à :

- **Comprendre** chaque état pathologique et développer les connaissances dans de nouvelles indications
- **Identifier** les biomarqueurs de la maladie et/ou la réponse au traitement
- **Concevoir** la signature écosystémique la plus pertinente pour traiter la maladie (en restaurant le microbiote et/ou en le modulant afin d'améliorer la réponse aux traitements existants)
- **Définir** les profils des produits cibles et les affiner
- **Analyser** l'impact des médicaments de MaaT Pharma sur l'état de la symbiose (microbiote et système immunitaire) et sur des résultats cliniquement pertinents
- **Surveiller** et **modéliser** le développement et la fabrication de médicaments par informatique ("*in silico*"), et notamment parvenir à une caractérisation et un contrôle qualité exceptionnels des produits tout au long de la fabrication de nos produits fermentés et dérivés de donneurs. Par exemple, gutPrint® nous permet de prédire les résultats du regroupement d'échantillons de différents donneurs.
- **Générer de nouvelles données** qui permettront à MaaT Pharma d'accroître ses connaissances exclusives sur la symbiose et la dysbiose du microbiote et du système immunitaire.

Pour chacune des indications d'intérêt, gutPrint® utilise des données sources provenant de sources multiples pour identifier les biomarqueurs de réponse afin de générer une signature écosystémique unique, qui sera elle-même traduite en un candidat médicament. Une fois que ce produit est ainsi conçu 'in silico', il est soumis au cycle standard de validation in vitro, préclinique et clinique, en fonction de chaque indication (cf. Figure 8).

MaaT Pharma utilise sa position de société de recherche clinique de même que ses partenariats universitaires à son avantage, car elle estime que les données d'origine humaine sont plus pertinentes pour formuler son approche de la modulation du microbiote que celles dérivées des animaux. Les données obtenues à partir de milliers d'échantillons humains provenant de donneurs sains impliqués dans le développement et la fabrication de MaaT013 et MaaT033, de patients souffrant de cancer ainsi que les données accessibles par le biais de collaborations et de partenariats sont intégrées à gutPrint® afin de mieux comprendre le **microbiome humain** et **le système immunitaire humain**. Étant donné que gutPrint® est capable d'analyser rapidement des données provenant de diverses sources, MaaT Pharma est en mesure d'étendre en permanence sa base de données propriétaires, qui sert d'élément clé à la génération de produits candidats. La Société estime que l'expansion et l'affinement continus de sa base de données propriétaires lui permettent

de développer rapidement des candidats médicaments en éliminant les risques, et ainsi, d'élargir et renforcer sa gamme.

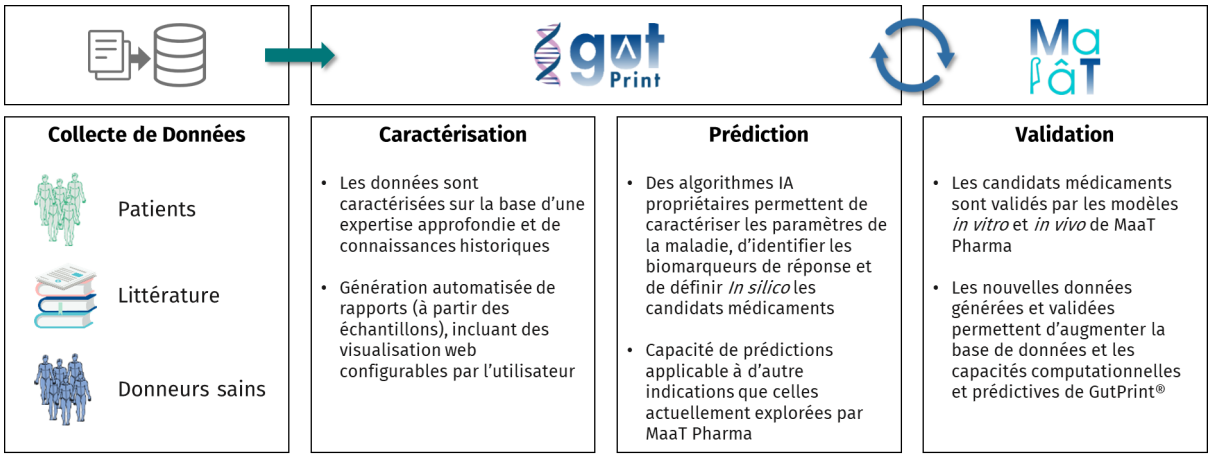


Figure 8. La plateforme exclusive gutPrint® *combine les données issues de plusieurs sources afin de créer des traitements issus d'écosystèmes microbiens à la fois innovants et spécifiques à chaque indication.*

En associant des outils de bio-informatique et d'IA de pointe à une expertise unique en oncologie, en immunologie et en métagénomique, gutPrint® permet de comprendre les interactions microbiote/hôte pour chaque pathologie étudiée, ainsi que d'identifier les écosystèmes spécifiques permettant de restaurer la symbiose hôte-microbiote, et ainsi de concevoir et développer les candidats médicaments permettant de répliquer fonctionnellement ces écosystèmes.

gutPrint® combine les éléments suivants :

- ***Accès à une base de données unique de donneurs et de patients.*** Depuis sa création, MaaT Pharma a recueilli des données (notamment des données métagénomiques issues du microbiote et des paramètres immunitaires de l'hôte) provenant de milliers de donneurs sains et de plus de 200 patients. La Société a ainsi pu créer une base de données propriétaires caractérisant avec précision la symbiose immunitaire microbiote/hôte. L'analyse approfondie des paramètres cliniques, immunologiques et du microbiote intestinal permet d'identifier des cibles thérapeutiques, des biomarqueurs et des candidats médicaments. Outre ces données existantes, plusieurs collaborations existantes (AP-HP, Institut Gustave Roussy, hôpitaux universitaires, etc.) et en cours de discussion devraient enrichir et étendre la base de données actuelle. Les ensembles de données s'étoffent et sont déjà utilisés dans le développement de produits, la bioproduction et le renforcement de la propriété intellectuelle. L'accès à un nombre croissant de données de patients accessibles au public profite également à la base de données.
- ***Équipe pluridisciplinaire***. Expertise dans le développement et l'analyse bio-informatique, les statistiques, l'écologie microbienne, l'oncologie clinique, l'immunologie et la gestion des données, ainsi qu'un réseau unique de collaborateurs pour l'interprétation des données, notamment notre co-fondateur, le Dr Doré, et nos leaders d'opinion clés spécialisés dans chaque indication.
- ***Outils bio-informatiques propriétaires***. MaaT Pharma a développé un ensemble unique d'outils lui permettant d'analyser l'intégralité de l'écosystème du microbiote. Outre leur capacité à analyser les espèces bactériennes au niveau fonctionnel et de la souche, ces outils permettent de déchiffrer les états de symbiose/dysbiose, de concevoir de nouveaux produits et de prédire le résultat de chaque étape de la fabrication, tant dans les processus natifs que de co-culture. Ceci permet un contrôle inégalé de l'ensemble du processus de développement du médicament, allant au-delà de la modélisation purement informatique.
- ***Normalisation et gestion des données***. La plateforme interne de la Société est spécialement conçue pour garantir des comparaisons fiables entre les essais cliniques en l'absence de consensus mondial. Dans le cadre de nos processus d'analyse des données (appelés « pipeline » dans le domaine de l'IA), nous avons mis en œuvre plusieurs contrôles de séquençage du microbiote et, plus important encore, nous avons développé des rapports normalisés conformes aux exigences réglementaires. L'interface rapport/utilisateur facilite l'interprétation des données, soutient les collaborations et augmente le potentiel de consolidation du portefeuille de propriété intellectuelle.

- ***Rentabilité et gain de temps.*** L'internalisation d'une telle plateforme nous permet de produire des analyses normalisées et innovantes de manière cohérente, rapide et rentable. La capacité de gutPrint® à analyser d'importants volumes de données et à affiner davantage les résultats permet à MaaT Pharma de créer en permanence des candidats médicaments innovants afin de garder une longueur d'avance sur la concurrence.

En tirant parti, grâce à gutPrint®, de données cliniques et « de vie réelle » issues à la fois de donneurs sains et de patients, MaaT Pharma accélère son développement clinique. Par exemple, MaaT013 a été pour la première fois administré à des patients moins de 2 ans après avoir été conceptualisé, et n'a pas nécessité de données précliniques supplémentaires. Ceci a été rendu possible par la valorisation des données cliniques générées chez des patients souffrant de leucémie myéloïde aigüe[16] avec le produit MaaT011, un produit « FMT » (transfert de microbiote fécal) autologue (du patient vers lui-même) et mono-donneur[17]. Ces données ont servi de base à la conceptualisation et au développement de MaaT013, un produit « poolé » (c'est-à-dire dérivé de plusieurs donneurs) maximisant la richesse et la diversité bactérienne tout en assurant une sécurité maximale.

gutPrint® est applicable à l'ensemble du microbiote, en dehors des domaines d'intérêt de MaaT Pharma ; il peut donc être utilisé dans le cadre de collaborations avec des partenaires externes. A terme, la plateforme de développement thérapeutique de MaaT Pharma pourra être utilisée pour concevoir et valider une large gamme de MET (Microbiome Ecosystem Therapies) dans diverses indications, dans la mesure où le système bénéficie d'une quantité suffisante de données d'entrée. Ainsi, cette plateforme est particulièrement adaptée pour initier des collaborations de recherche avec des partenaires cliniques ou des sociétés pharmaceutiques ayant un intérêt à investiguer l'impact du microbiote sur l'efficacité et/ou la sécurité de leurs candidats médicaments ou de manière plus générale dans leurs indications d'intérêt. De telles collaborations pourraient conduire à la fois au développement de nouveaux biomarqueurs (pour la stratification des patients) et/ou de nouvelles microbiothérapies MET à associer ou pas avec les traitements des partenaires.

5.2.6.2 Les capacités de bioproduction cGMP

La fabrication est la clé du développement des produits candidats de MaaT Pharma. Dès les premières étapes de la conception du bioprocédé, la société s'appuie sur une validation des paramètres clés axée sur les données, en particulier celles liées au microbiote, compilées grâce à gutPrint®.
Dans sa stratégie de développement des procédés, MaaT Pharma est convaincu que le développement de **procédés modulaires** clés (collecte de microbiotes, suspension de microbiotes, formulation solide, co-culture) permettra une approche agile du développement de produits, fondée sur des processus solides et bien connus, et favorisera une évolutivité reposant sur les nouvelles caractéristiques technologiques incluses dans le procédé.

- **Standardisation de la qualité des dons** : Afin d'assurer la qualité des dons collectés et de concevoir un procédé visant à réduire la main-d'œuvre, la Société a développé **un dispositif médical de collecte de dons exclusif** (marqué CE), qui est directement intégré à sa plateforme répondant aux BPF actuelles.
- **Chaîne d'approvisionnement** : La chaîne d'approvisionnement de la Société repose sur une combinaison de compétences internalisées et de partenariats exclusifs pour les étapes clés. La Société considère que cette approche permet de tirer parti au mieux de ses compétences et de celles des partenaires pour optimiser l'approvisionnement. Notamment, MaaT Pharma a établi des relations avec Biofortis pour sécuriser la collecte, l'approvisionnement et la sélection des donneurs sur des critères de sécurité biologiques des dons de selles (étapes 1,2 et 3 dans la figure 9 ci-dessous). Sur la base de l'expérience de MaaT Pharma et de ses interactions avec les agences réglementaires,

[16] Les résultats de cet essai ont été publiés suivant les références suivantes Malard et al, Nature Communications volume 12, Article number: 3084 (2021)

[17] Bien que MaaT011 ait permis en moyenne la restauration de 90% du microbiote des patients AML testés, seulement 40% des patients pouvaient recevoir leur propre microbiote. Cela était dû le plus souvent à une augmentation du portage de bactéries multi-résistantes résultant de leur traitement (chimiothérapies et antibiothérapies lourdes) qui rendait leur microbiote inéligible à un transfert. Sur la base de ces difficultés de faisabilité dans un cadre clinique, MaaT Pharma a rapidement pivoté vers le développement de MaaT013, un produit à haute richesse et haute diversité microbienne et sélectionné selon les critères les plus stricts de sécurité.

la Société considère que la chaîne d'approvisionnement et de fabrication actuelle pourra être aisément adaptée pour soutenir une échelle commerciale. Les dépistages biologiques et cliniques rapides effectués au cours du processus garantissent un excellent niveau de sécurité ainsi que des rendements optimisés.

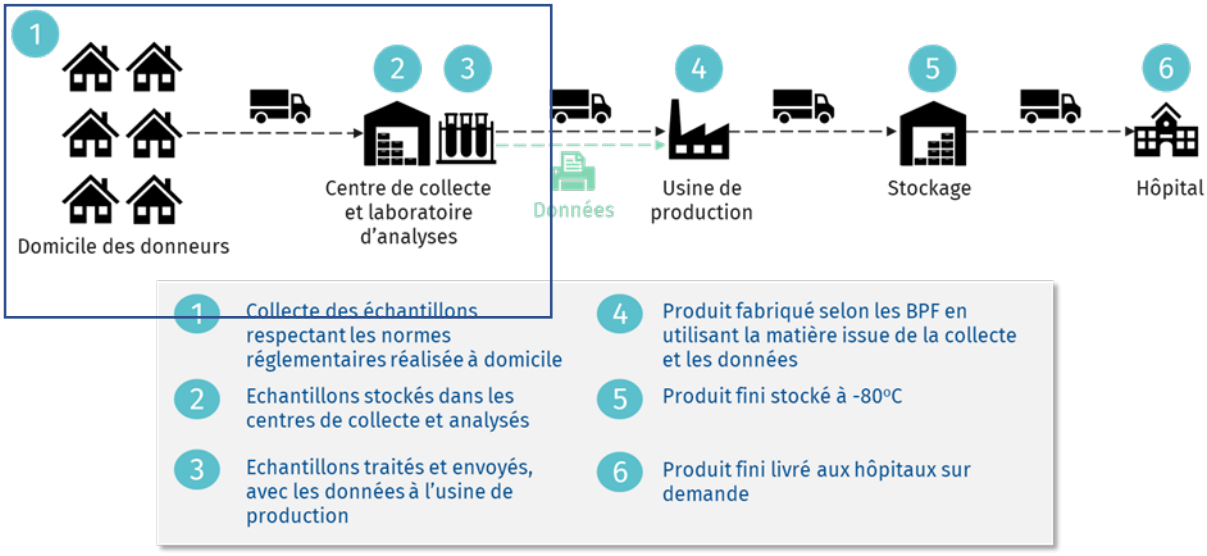


Figure 9 : Vue d'ensemble de la chaîne d'approvisionnement des produits natifs (MaaT013 et MaaT033).

- **Co-culture** : le procédé flexible de co-culture assure une grande polyvalence des profils, pierre angulaire des développements futurs d'une large gamme de produits spécifiques. En effet, le procédé permet de garantir le profil dominant de l'écosystème complet recherché ainsi que ses biomarqueurs spécifiques tels que le Butycore™ (voir 5.2.4) Cette base commune facilitera le transfert et la validation des processus pour l'ensemble de la gamme de produits à développer. Tout en maintenant le profil microbien ciblé dans une matrice d'écosystème complet équilibrée, le procédé montre un bon niveau de reproductibilité. Afin de préparer les étapes de fabrication, le procédé a été développé avec des matières conformes à la pharmacopée et des équipements disponibles dans le commerce en volumes adaptables, de façon à minimiser les problèmes d'évolutivité.

- **Production aux normes de fabrication cGMP**

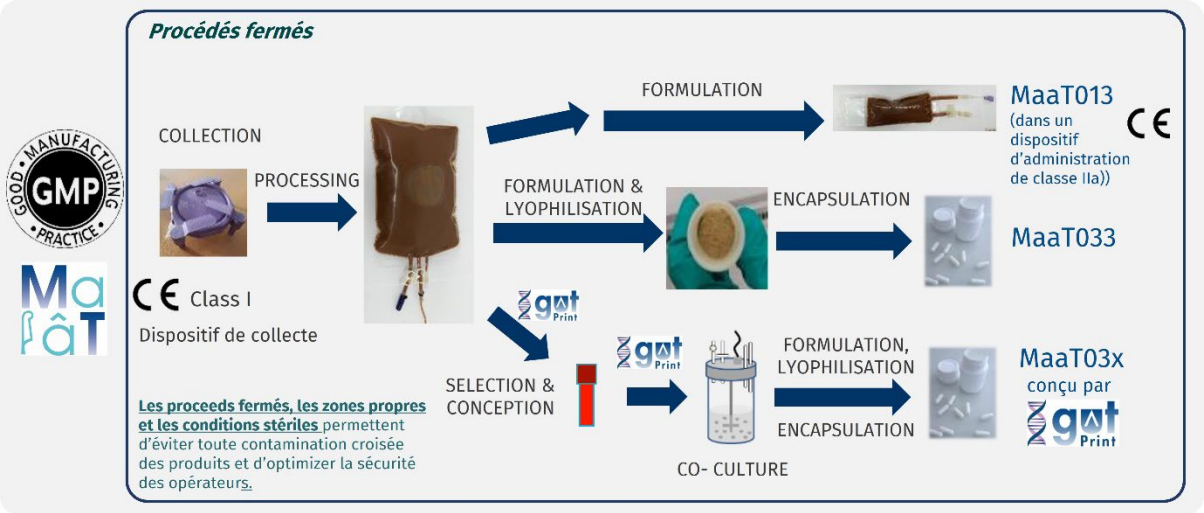


Figure 10 : Vue d'ensemble des étapes principales de fabrication des produits des produits MET natifs (MaaT013 et MaaT033 en haut) et co-cultivés (MaaT03X, en bas).

Les procédés de fabrication de MaaT Pharma s'appuient sur deux types de procédés :

- **La sélection et le processing pour les produits natifs MaaT013 et MaaT033**
  MaaT013 et MaaT033 ont tous deux pour objectif de restaurer le microbiote de patients immuno-compromis dont le microbiote a été très sévèrement altéré par leur traitement. La fabrication doit donc assurer un haut niveau de sécurité et maximiser la diversité et la richesse bactérienne, tout en préservant le Butycore™, qui correspond à un ensemble de genres bactériens aux propriétés anti-inflammatoires. Ceci est réalisé grâce à :
  - **Un très haut niveau de sélectivité et de screening biologique** : MaaT Pharma applique les standards réglementaires les plus exigeants pour assurer la sécurité de ses produits. A partir de 3000 candidats sains, seulement environ 8-10 seront sélectionnés comme donneurs, afin de s'assurer de l'exclusion de tout pathogène dangereux et d'optimiser la qualité des dons ;
  - **Un dispositif de collecte breveté**, conçu pour maintenir les conditions anaérobies et préserver ainsi la diversité du microbiote[18] du donneur jusqu'au site de production ;
  - **La procédure de « pooling »** : combiner les dons de plusieurs donneurs permet de multiplier par deux la richesse et la diversité des produits MaaT013 et MaaT033, par rapport à des dons de donneurs uniques, tout en diminuant la variabilité des produits par un facteur 5 ;
  - **Un savoir-faire unique et des procédés de traitement brevetés** ; des méthodes de traitement uniques, co-développées avec l'INRAE, incluant l'utilisation d'un cryoprotectant breveté, permettent d'assurer la préservation de certaines bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte, qui ont des effets anti-inflammatoires et promeuvent la restauration de la barrière intestinale.

[18] La vaste majorité des bactéries intestinales sont anaérobies, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent se développer qu'en l'absence d'oxygène. La contamination des dons par l'oxygène provoque donc une dégradation immédiate et significative de la qualité des échantillons collectés. Le dispositif de MaaT Pharma permet de minimiser le contact à l'oxygène et de préserver les dons.

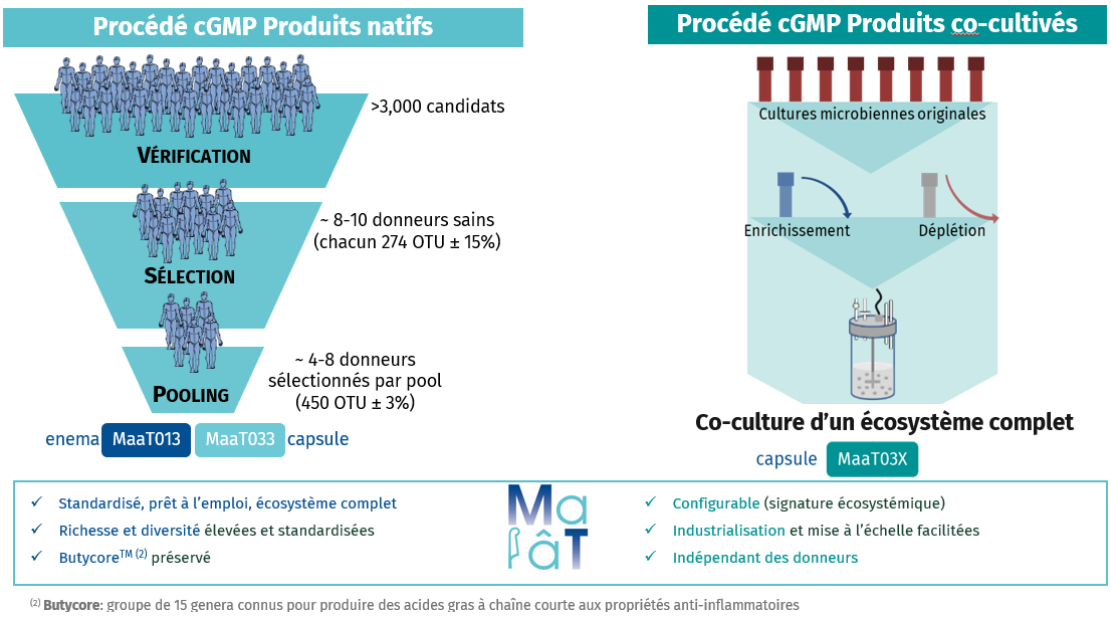


Figure 11 : Vue d'ensemble des procédés de fabrication aux normes cGMP des produits MET natifs (MaaT013 et MaaT033, gauche) et co-cultivés (MaaT03X, droite).

MaaT Pharma poursuit la construction de sa future usine de production, en partenariat avec Skyepharma. L'usine de 1 600 m^2 permettra à la Société de répondre à ses besoins jusqu'à 2034 en termes de lots cliniques pour les essais et pour la phase de commercialisation de ses produits MET natifs (MaaT013 & MaaT033), et également pour la R&D et la production des lots cliniques des produits co-cultivés, MaaT03X.
Le financement est assuré et l'installation est prévue pour le milieu de l'année 2023. Le partenariat a été conçu pour permettre à MaaT Pharma de conserver son expertise sur les processus de bioproduction et son agilité (maîtrise complète de la chaîne de production), tout en s'appuyant sur le savoir-faire de Skyepharma dans la gestion d'une usine aux normes BPF. L'internalisation du processus de production représente un avantage concurrentiel important pour une Société en phase clinique avancée, notamment dans la préparation de la commercialisation et pour faciliter la mise en place possible de partenariats commerciaux. A ce jour, ce site de production entièrement dédié aux thérapies microbiennes à écosystème complet sera le premier en France et le plus grand en Europe. La future usine contribuera à renforcer les synergies potentielles dans le microbiote et contribuera à structurer la bioproduction pour les médicaments à base de microbiote. Cela permettra la mise en place d'une plateforme entièrement intégrée, possédant le potentiel de développer rapidement et efficacement des produits aux normes BPF à grande échelle.

- **Un procédé unique de co-culture pour les produits MaaT03X**

Le procédé de co-culture flexible permet une grande versatilité des profils et est la clé de voûte des développements futurs d'une large gamme de candidats médicaments. MaaT Pharma a développé une technologie brevetée, qui lui permet de tirer parti de toute la diversité fonctionnelle du microbiote tout en assurant la mise à l'échelle industrielle du processus de fabrication. De manière critique, le procédé de co-culture permet de conserver le profil bactérien d'un écosystème complet ainsi que des signatures spécifiques (comme par exemple le Butycore™, ou des signatures spécifiques d'une indication).

Ainsi, à partir des profils de réponse indication-spécifiques identifiés par gutPrint®, MaaT Pharma peut produire des écosystèmes microbiens (MET) adaptés au traitement d'une indication.

Pour développer cette technologie, la Société a exploité son expertise des écosystèmes microbiens accumulée grâce au développement de produits natifs. La technologie s'appuie sur les réseaux fonctionnels naturels entre souches présentes dans un même écosystème pour obtenir des rendements élevés, plus rapidement et à un coût inférieur à celui des technologies nécessitant la culture en parallèle de plusieurs souches individuelles.

Grâce à ce procédé de co-culture, MaaT Pharma ambitionne de développer une gamme de produits MaaT03X pour adresser différentes tumeurs solides, en combinaison avec des ICI. Le procédé peut être paramétré pour concevoir chaque MaaT03X en fonction d'une signature microbienne unique, identifiée par gutPrint®. Le traitement de chaque type de tumeur et la capacité de production assurée par la co-culture devrait permettre une montée à l'échelle suffisante pour traiter potentiellement des centaines de milliers de patients dans différentes indications.
A ce jour, MaaT Pharma a obtenu des résultats très prometteurs quant à la production de candidats médicaments à l'échelle du laboratoire, confirmant que le profil bactérien du produit peut être maintenu avec précision à travers plusieurs cycles de culture. A titre de comparaison, le rendement en nombre de capsule à partir d'un échantillon de microbiote est actuellement 3 millions de fois supérieur dans le processus de fabrication cultivé, comparé au processus de production natif. La Société est actuellement en phase d'industrialisation du procédé pour permettre l'entrée en phase clinique du premier produit MaaT03X.

- **Formulation** :
    - Une formulation commune de suspension de microbiotes a été validée pour les formulations liquides et solides des produits natifs MaaT013 et MaaT033, ce qui permet une organisation plus efficace et la mise à profit des connaissances du produit. La résistance du produit permet des variations de température pendant l'utilisation, et ce, dans les deux présentations, offrant ainsi des produits faciles d'utilisation.
    - Pour la gamme de produits à administration orale (MaaT033 et produits MaaT03X), une technologie exclusive de formulation permet le ciblage du traitement sur le site approprié de l'intestin pour une action optimale. Les gélules orales exclusives à libération ciblée ont été mises au point avec des excipients approuvés et sont produites au moyen d'une technologie permettant une mise à l'échelle industrielle.
    - Tous les excipients utilisés dans la formulation des produits de la Société sont conformes à la Pharmacopée et leur approvisionnement est sécurisé.

- **Contrôles de qualité** : parallèlement à la réalisation des tests standards, la Société a mis au point des méthodes analytiques basées sur le séquençage à haut débit (NGS) pour l'évaluation de la composition des produits et des tests de viabilité afin de confirmer à toutes les étapes l'identité et l'activité des produits.

5.2.7 MaaT013, candidat médicament le plus avancé pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte

5.2.7.1 Description de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte et rationnel scientifique

5.2.7.1.1 Description de la maladie

Actuellement, la société développe MaaT013 pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, une maladie grave et potentiellement mortelle qui constitue une complication de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH). Elle touche environ 45 à 50 % des patients subissant une allo-GCSH sur les 7 principaux marchés. Aux États-Unis, au Japon et dans l'UE5 (France, Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni)[19] uniquement, cela représentait environ 10 000 cas en 2020. Il s'agit de l'un des principaux facteurs de mortalité et de morbidité chez ces patients, ce qui justifie l'absence de recours à l'allo-GCSH chez les patients les plus fragiles.

[19] Source : Global Data GvHD Epidemiology Report, janvier 2020.

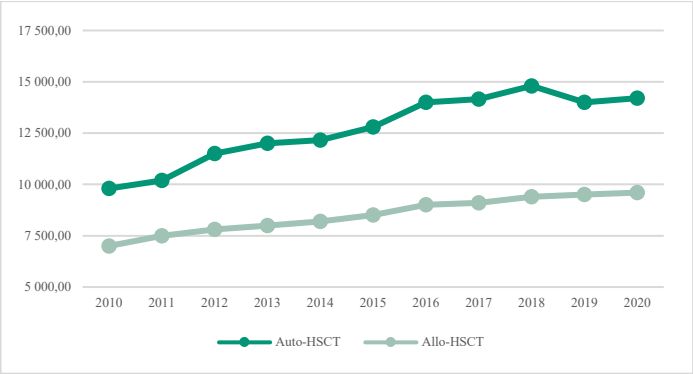


Figure 12 Allo-GCSH aux Etats-Unis. (Source: ESMBT; CIBMTR, 2019)

La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est généralement divisée en formes aiguë et chronique en fonction du moment de son apparition, sur la base d'un seuil à 100 jours. Il existe plusieurs sous-catégories de patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte en fonction du moment de l'apparition de leur maladie ainsi que des caractéristiques qu'elle présente :

- *Maladie aiguë du greffon contre l'hôte classique* : survient dans les 100 jours suivant la greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH) et présente les caractéristiques de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte. Le diagnostic et les caractéristiques distinctives de la maladie chronique du greffon contre l'hôte sont absents.
- *Maladie aiguë du greffon contre l'hôte, persistante, récurrente et d'apparition tardive* : survient plus de 100 jours après la GCSH et présente les caractéristiques de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte. Le diagnostic et les caractéristiques distinctives de la maladie chronique du greffon contre l'hôte sont absents.
- *Maladie chronique du greffon contre l'hôte classique* : peut survenir à tout moment après la GCSH. Le diagnostic et les caractéristiques distinctives de la maladie chronique du greffon contre l'hôte sont présents. Il n'y a pas de caractéristiques de maladie aiguë du greffon contre l'hôte.
- *Syndrome de chevauchement* : peut survenir à tout moment après la GCH et présente à la fois les caractéristiques des formes aiguë et chronique de la maladie du greffon contre l'hôte. On parle parfois familièrement de maladie du greffon contre l'hôte « aiguë sur chronique ».

La maladie du greffon contre l'hôte survient lorsque les cellules immunitaires transplantées à partir d'un donneur non identique (le greffon) considèrent le receveur de la greffe (l'hôte) comme un étranger, déclenchant ainsi une réaction immunitaire qui provoque une maladie chez le receveur de la greffe. Trois tissus principaux sont affectés par la maladie aiguë du greffon contre l'hôte : la peau, le tractus gastro-intestinal et le foie.

Les patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte peuvent présenter des symptômes affectant un seul organe ou plusieurs organes. Au début de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, la peau est la région la plus fréquemment affectée (80 % des patients) tandis que le tractus gastro-intestinal ou le foie est atteint chez près de 60 % des patients (Martin et al., 1990). Les symptômes de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte affectant le tractus gastro-intestinal inférieur comprennent : diarrhée aqueuse (≥ 500 ml), douleurs abdominales intenses ou diarrhée sanglante (Ferrara, Levine, Reddy, & Holler, 2009). Bien que l'incidence de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte avec atteinte gastro-intestinale ait légèrement diminué au cours des dix dernières années, le traitement reste infructueux dans la plupart des cas (Gooley et al., 2010), avec un taux de mortalité global pouvant atteindre 90 % un an après le traitement chez les patients non répondeurs ou réfractaires aux stéroïdes (RS) (Castilla-Llorente et al., 2014).

Pour déterminer le degré de gravité de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, on associe le degré d'atteinte cutanée aux informations concernant le degré d'atteinte du tractus gastro-intestinal et du foie.

Organe	***Grade***	***Description***
Peau	1	Éruption maculopapuleuse* sur < 25 % de la surface du corps
	2	Éruption maculopapuleuse couvrant 25 à 50 % de la surface du corps
	3	Érythrodermie généralisée**
	4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et souvent une desquamation
Foie	1	Bilirubine 2,0 à 3,0 mg/dl
	2	Bilirubine 3,1 à 6,0 mg/dl
	3	Bilirubine 6,1 à 15,0 mg/dl

	4	Bilirubine > 15,0 mg/dl
Intestins	1	Diarrhée > 30 ml/kg ou > 500 ml/jour
	2	Diarrhée > 60 ml/kg ou > 1 000 ml/jour
	3	Diarrhée > 90 ml/kg ou > 1 500 ml/jour
	4	Diarrhée > 90 ml/kg ou > 2 000 ml/jour ; ou douleurs abdominales intenses avec ou sans iléus
Classification de Glucksberg		
I – Atteinte cutanée de grade 1 ou 2 ; pas d'atteinte hépatique ou intestinale ; IP ECOG 0		
II – Atteinte cutanée de grade 1 à 3 ; atteinte hépatique ou intestinale de grade 1 ; IP ECOG 1		
III – Atteinte cutanée, hépatique ou intestinale de grade 2 ou 3 ; IP ECOG 2		
IV – Atteinte cutanée de grade 1 à 4 ; atteinte hépatique ou intestinale de grade 2 à 4 ; IP ECOG 3		
* Une éruption maculopapuleuse est constituée de lésions cutanées planes et surélevées. ** Rougeur intense et généralement étendue de la peau en raison d'une maladie cutanée inflammatoire. *** La bilirubine est un pigment jaune brunâtre produit lors de la dégradation des globules rouges. **** IP ECOG : L'échelle d'indices de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group sert à décrire la capacité fonctionnelle d'un patient en matière de prise en charge autonome des soins, d'activité quotidienne et de capacité physique.		

Les résultats de l'allo-GCSH se sont améliorés au cours des dix dernières années. Cependant, les infections et l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte demeurent deux des principales limites contribuant à la mortalité précoce liée à la transplantation. Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que la perte de diversité de la flore du microbiote intestinal causée par une réduction de l'apport alimentaire et par la chimiothérapie et les antibiotiques favorise le développement de la maladie du greffon contre l'hôte. De ce fait, la capacité de la décontamination digestive par antibiotiques à améliorer les résultats suite à une allo-GCSH est aujourd'hui remise en question. Outre l'identification des espèces bactériennes corrélées à la maladie du greffon entre l'hôte, de récentes études ont également identifié des champignons et des virus affectants plus fréquemment les patients atteints d'une forme grave de la maladie du greffon contre l'hôte. Sur la base de cette meilleure compréhension de l'interaction entre le microbiote et le tractus intestinal, de nouvelles stratégies ont été élaborées, telles que le transfert de microbiote fécal (TMF), qui se montrent prometteuses contre la maladie aiguë du greffon contre l'hôte chez la majorité des patients.

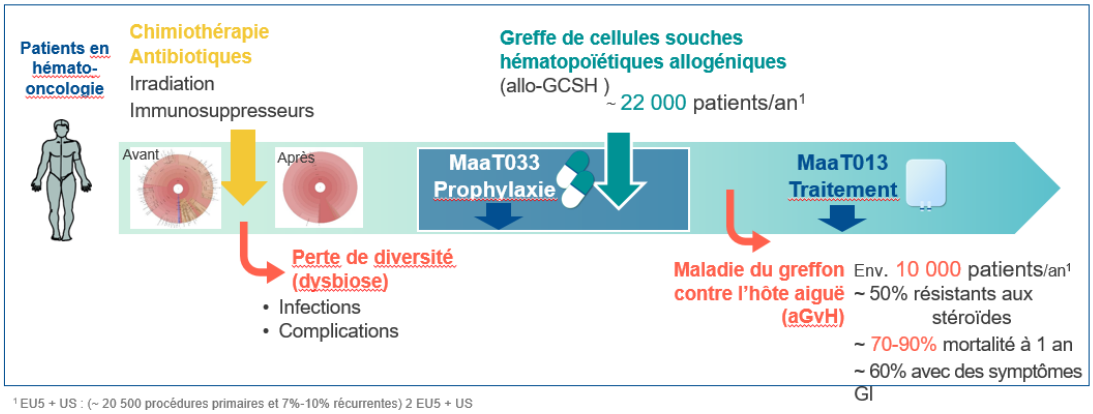


Figure 13. La dysbiose iatrogène, conséquence de la chimiothérapie intensive et des traitements antibiotiques, est un facteur clé dans la survie globale des patients en onco-hématologie recevant une greffe allo-GCSH

Dans le contexte de l'allo-GCSH, il a été observé que la diversité et la composition du microbiote intestinal avaient un impact sur le risque infectieux, la mortalité et la survie globale. Il a été découvert qu'une plus grande diversité du microbiote intestinal se traduisait par une survie globale (SG) deux fois supérieure chez les patients bénéficiant d'une allo-GCSH[20].

[20] Peled et al, NEJM 2020

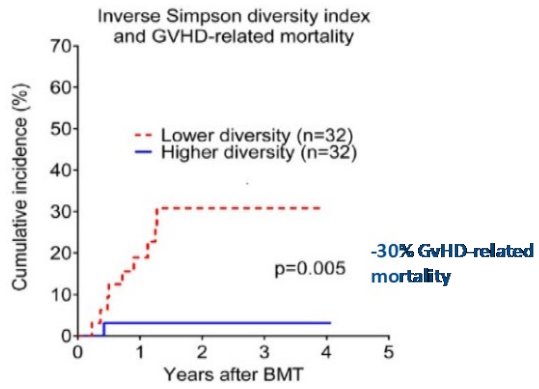


Figure 14 Incidence de la maladie du greffon contre l'hôte chez des personnes recevant une allo-GCSH, en fonction de la diversité (index de Simpson) de leur microbiote intestinal (source : Jenq RR. et al, Biol Blood Marrow Transplant 2015; Pamer et al , Blood, 2014)

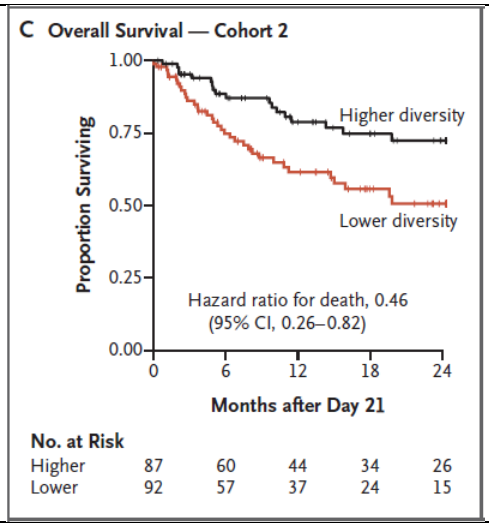


Figure 15 : La survie globale des patients recevant une allo-GCSH corrélée à la diversité de leur microbiote intestinal (Peled et al, NEJM 2020)

5.2.7.1.2 Rationnel scientifique et mécanisme d'action

L'allo-GCSH constitue un traitement efficace contre les tumeurs hématopoïétiques et les maladies hématopoïétiques héréditaires. Il s'agit de l'une des approches les plus efficaces pour traiter ces pathologies. Cependant, les lymphocytes T, éléments essentiels du système immunitaire adaptatif, dérivés des cellules souches transplantées, peuvent attaquer les tissus de l'hôte receveur, déclenchant une maladie du greffon contre l'hôte, l'une des complications majeures de l'allo-GCSH, associée à une mortalité significative.
Les protocoles de conditionnement pré-transplantation, qui associent souvent chimiothérapie et irradiation corporelle totale, sont essentiels à la réussite de l'allo-GCSH, car ils favorisent la prise de greffe et traitent souvent la tumeur maligne sous-jacente. Cependant, le conditionnement perturbe également l'interaction délicate entre l'hôte et le microbiote, entraînant une mucite (inflammation de la muqueuse), le dysfonctionnement d'autres organes, une sensibilité accrue aux infections, une perturbation de l'intégrité épithéliale intestinale et une réduction des défenses immunitaires de l'hôte en raison de la cytotoxicité directe du traitement. Les patients bénéficiant d'une allo-GCSH peuvent être simultanément exposés à une chimiothérapie cytotoxique, à une irradiation corporelle totale, à des immunosuppresseurs ou à des antibiotiques à large spectre susceptibles de provoquer des altérations considérables du microbiote intestinal et des lésions plus ou moins importantes de la muqueuse intestinale, affectant ainsi les défenses de l'hôte.
Les bactéries intestinales jouent un rôle majeur dans l'inflammation et l'augmentation de la réponse cytokinique de la maladie du greffon contre l'hôte. Les cytokines constituent une classe majeure de molécules effectrices impliquées dans la pathogenèse de la maladie du greffon contre l'hôte. Des études préliminaires menées sur des modèles murins ont montré que la manipulation de la flore intestinale ou la neutralisation de ses sous-produits pourrait limiter la maladie du greffon contre l'hôte. Le transfert de microbiote fécal (TMF) se définit comme l'administration de selles traitées provenant d'un ou de plusieurs donneurs sains par la voie gastro-intestinale supérieure ou inférieure dans le but d'améliorer la diversité microbienne.
La Société estime que le MaaT013, son candidat médicament à haute diversité et haute richesse microbiennes, qui se présente sous la forme d'une suspension « poolée » (à partir de plusieurs donneurs) combinée de microbiote fécal allogénique, peut restaurer à la fois la diversité microbienne intestinale et le Butycore^{TM} intestinal (bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte). Ces deux fonctions pourraient contribuer à traiter la maladie du greffon contre l'hôte.

Le microbiote intestinal comporte des milliers d'espèces bactériennes réparties de manière hétérogène avec des variations longitudinales et transversales tout au long du tractus gastro-intestinal. Comme le montre la *Figure 1*6, les interactions hôte-microbiote sont essentielles au maintien de l'homéostase et à la santé de

l'hôte. Cependant, dans le contexte de la maladie, ces interactions peuvent être perturbées et entraîner un état de dysbiose.

Restauration écologique et physiologique de la barrière intestinale : la boucle délétère causée par un état inflammatoire crée une dysbiose microbienne intestinale en sélectionnant les microbes intestinaux pro-inflammatoires. MaaT013 vise à restaurer l'homéostasie microbienne et intestinale et à améliorer l'intégrité de l'épithélium.
Homéostasie immunitaire : une fois que l'état pro-inflammatoire/délétère de l'intestin s'est amélioré, l'homéostasie immunitaire peut être restaurée et une immunité cellulaire adéquate est stimulée par le microbiote intestinal. Un bon niveau d'immunité est essentiel dans le traitement des patients immunodéficients et fortement traités en onco-hématologie.

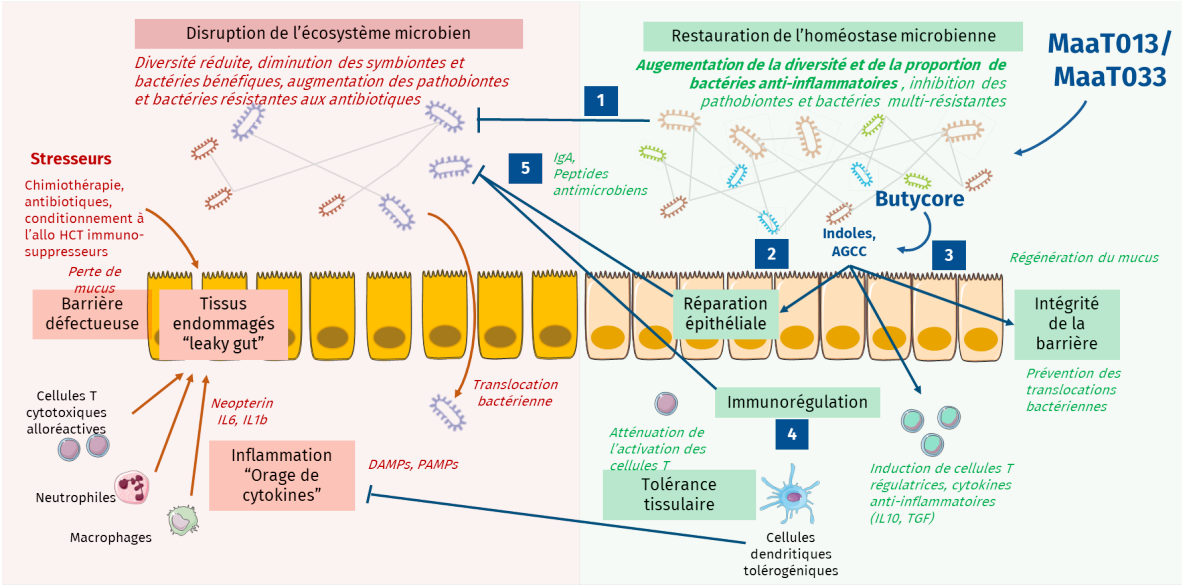


Figure 16. Mécanisme d'action de MaaT013 et MaaT033 dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte et la prévention des complications de l'allo-GCSH, respectivement.

5.2.7.1.3 Traitements existants et limites associées

A la date du présent document d'enregistrement, seules deux options thérapeutiques sont autorisées parmi les standards de traitement : les corticostéroïdes, en première ligne, et Jakafi (le ruxolitinib) en seconde ligne.
Le traitement de première intention standard contre la maladie aiguë du greffon contre l'hôte implique l'administration de corticostéroïdes à forte dose, généralement de prednisone à une dose de 2 mg/kg/jour (Martin et al., 2012; Van Lint et al., 1998). Moins de la moitié des patients parviennent à une réponse complète (RC) durable et les patients qui ne répondent pas ou qui connaissent une progression après une réponse initiale présentent une mortalité élevée (Alousi et al., 2009; Bolanos-Meade et al., 2014; Weisdorf et al., 1990). En outre, l'exposition prolongée à des corticostéroïdes à haute dose est associée à des complications délétères, en particulier des infections, et à une morbidité à long terme (Mohty & Apperley, 2010).
La prise en charge de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte résistante aux stéroïdes (RS) a récemment évolué avec l'introduction du ruxolitinib, inhibiteur des tyrosines kinases JAK 1 et JAK 2. Au sein de l'UE, le ruxolitinib est déjà largement utilisé hors AMM pour traiter la maladie aiguë du greffon contre l'hôte RS tandis qu'aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a autorisé, le 24 mai 2019, son utilisation chez les patients pédiatriques et adultes à partir de 12 ans. Dans l'étude d'approbation du ruxolitinib menée chez des patients atteints d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade II-IV affectant n'importe quel organe, 45 % des patients traités par ruxolitinib n'ont pas présenté de réponse au traitement (Jagasia et al Blood 2020 May 14;135(20):1739-1749).
Aucun agent n'est actuellement approuvé, ni en cours de développement, pour le traitement des patients n'ayant répondu ni aux stéroïdes ni au ruxolitinib, c'est-à-dire en tant que traitement de troisième ligne et il demeure un important besoin pour ces patients.

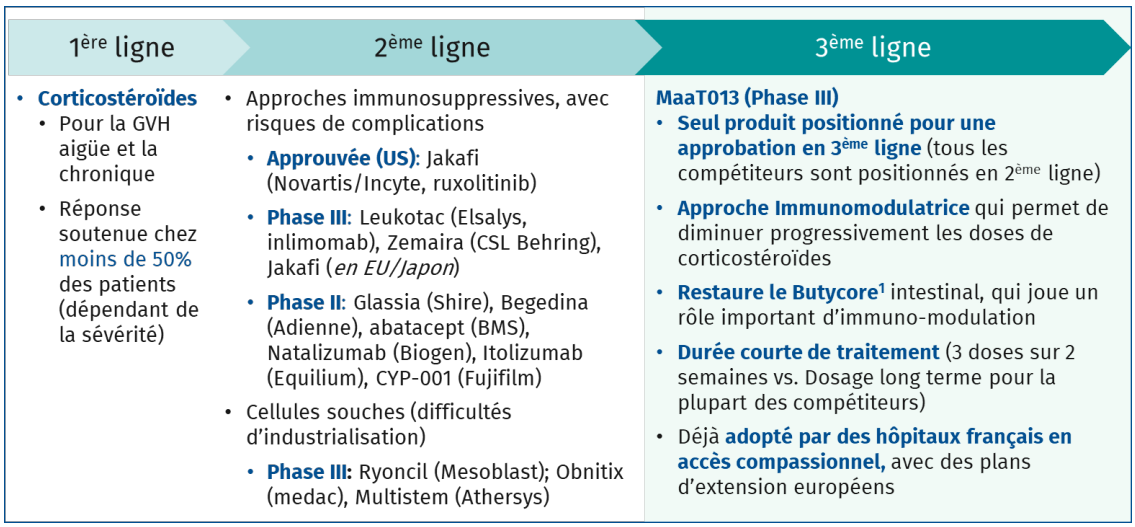


Figure 17. Traitements de référence actuels et opportunités de positionnement pour MaaT013. Les bons résultats cliniques obtenus par MaaT013 en études cliniques de Phase 2 (2ème ligne, patients cortico-résistants) et dans le cadre du programme d'accès compassionnel en cours en France (3ème ligne et suivantes) – voir paragraphes suivants - suggèrent qu'un positionnement en 3ème ligne permettrait de maximiser le bénéfice sur le patient, tout en assurant un positionnement de first-in-class et first-in-line dans l'indication.

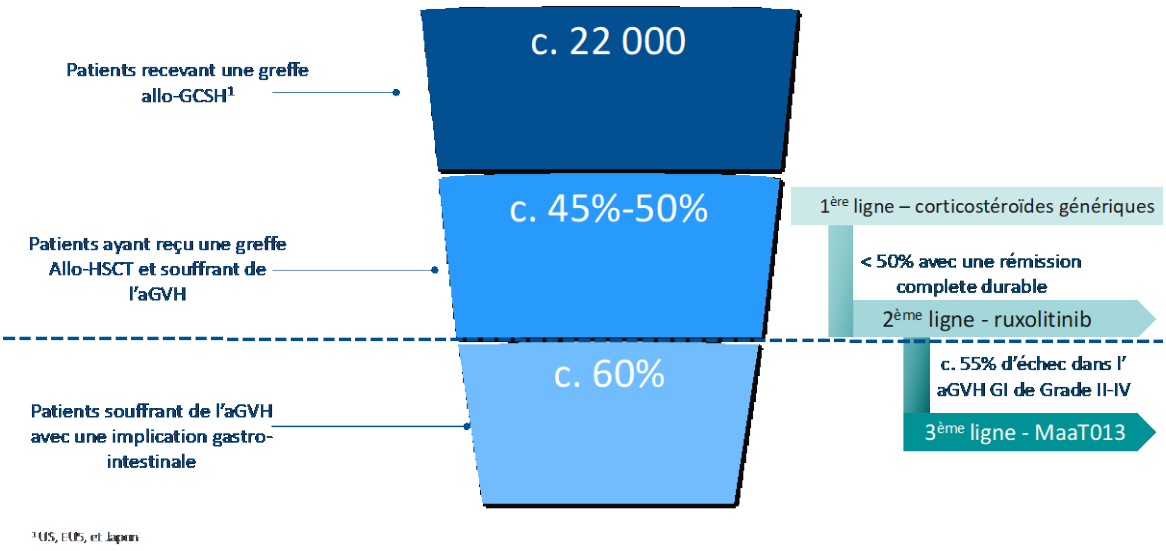


Figure 18 Le positionnement en 3° ligne pour l'aGVH GI, une opportunité tangible pour la Société

5.2.7.2 HERACLES – Essai clinique de Phase II positif de MaaT Pharma

L'essai HERACLES, une étude multicentrique, à bras unique et en ouvert, a analysé l'efficacité et la sécurité d'emploi de MaaT013 chez des patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte à prédominance digestive de grade III-IV après une allo-GCSH, pour lesquels le traitement de première intention standard par corticostéroïdes à forte dose a échoué. Cet essai a été mené dans cinq pays. En comparaison de l'essai de Phase II REACH1 ayant conduit à l'approbation du ruxolitinib pour le traitement d'aGVH cortico-résistante, l'essai HERACLES s'est focalisé sur une sous-population plus difficile à traiter, en recrutant des patients de grade III-IV exclusivement, et plus de patients avec une atteinte gastro-intestinale.

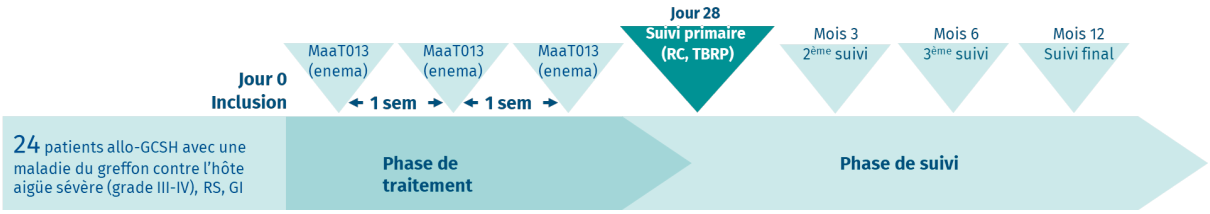
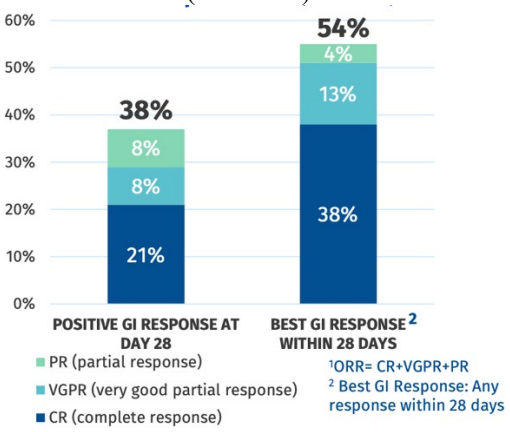


Figure 19 : Protocole de l'essai de Phase II HERACLES (MaaT013). RS : résistant aux stéroïdes. GI : avec prédominance gastro-intestinale

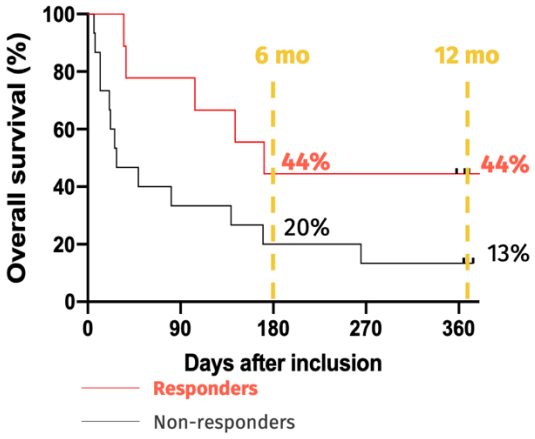
Au total, 24 patients, dont 21 dans l'analyse selon le protocole, ont reçu au moins une et jusqu'à trois doses de MaaT013 et la réponse au traitement a été évaluée sept jours après chaque administration ainsi qu'au jour 28 après la première dose. Le suivi des patients a été effectué à 3 mois et 6 mois avec un suivi final à 12 mois après l'inclusion dans l'étude.

- Tel que représenté dans le schéma ci-dessous intitulé « Taux de réponse globale gastro-intestinale » 9 patients sur 24 (38%) ont présenté une réponse GI objective au 28ème jour, dont 5 patients (21%) ont présenté une réponse complète, 2 patients (8%) une très bonne réponse partielle et 2 patients (8%) une réponse partielle.
- La meilleure réponse GI (Best GI-ORR) au 28ème jour était de 54% (13 patients), dont 38% (9 patients) en réponse complète.
- Tel que représenté dans le schéma ci-dessous intitulé « Taux de survie globale », le taux de survie globale (OS) à 12 mois des patients répondeurs au traitement était de 44%, contre 13% chez les non-répondeurs (la survie globale chez tous les patients inclus était de 25% à 12 mois).
- Le traitement par MaaT013 a été bien toléré, la majorité des événements indésirables survenus pendant le traitement (TEAE) étant des infections et des troubles gastro-intestinaux, attendus chez les patients atteints de GvH.
- Chez les patients répondeurs, le traitement par MaaT013 a augmenté de manière significative l'alpha-diversité, c'est-à-dire le nombre d'espèces bactériennes différentes dans le microbiote, et ce dès la première dose.

Taux de réponse globale gastro-intestinale (GI-ORR[1])



Taux de survie globale (OS)



5.2.7.3 Résultats obtenus dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation du MaaT013 dans la maladie du greffon contre l'hôte avec atteinte gastro-intestinale (n=81)

Avec l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), MaaT Pharma a mis en place un programme d'usage compassionnel (PUC) en France visant à fournir MaaT013 comme préparation extemporanée aux pharmaciens hospitaliers pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte. La population de patients concernés par cette ATU nominative[21] (ATU-n) comprend :

- Patients atteints de la maladie aigüe du greffon contre l'hôte avec atteinte gastro-intestinale ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement.

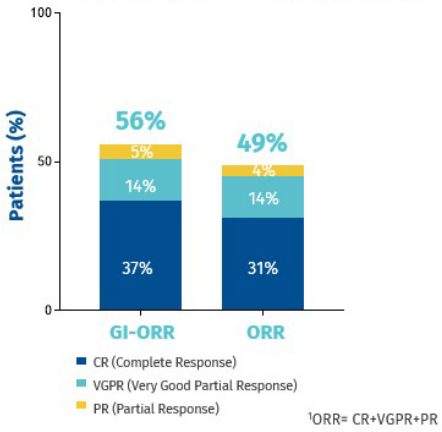
- Patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte avec syndrome de chevauchement.
- Patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte avec dépendance aux stéroïdes (ne tolérant pas de réduction progressive des CS).
- Patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, répondant aux critères d'admissibilité de l'étude ARES et suivis par des centres d'étude non ouverts à l'étude ARES

De juillet 2018 à juillet 2019, douze patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte ont été traités dans le cadre de ce PUC, suivi d'un programme officiel d'utilisation pour les patients désignés, dénommé « *Autorisation Temporaire d'Utilisation - nominative* » (ATU-n), en accord avec l'ANSM. Ce programme s'accompagnait d'un protocole d'administration thérapeutique permettant uniquement le recueil de données relatives à la sécurité.
Au 5 juillet 2021, 56 autres patients, au total, ont été traités dans le cadre de l'ATU-n.

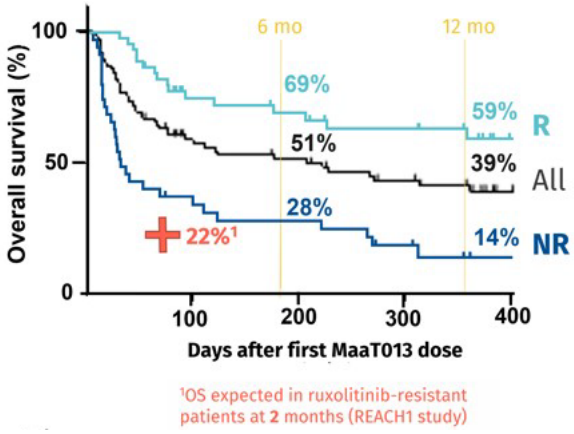
Au total dans le cadre de l'EAP, 81 patients présentant une aGvH gastro-intestinale de grade II-IV, dépendante ou résistante aux stéroïdes, ont été traités avec MaaT013.

- Tel que représenté dans le schéma ci-dessous intitulé « Taux de réponse globale gastro-intesgtinale » ,45 patients sur 81 (56 %) ont présenté une réponse GI objective au 28e jour, dont 30 patients (37 %) ont présenté une réponse complète, 11 patients (14 %) une très bonne réponse partielle et 4 patients (5 %) une réponse partielle.
- 38 patients sur 78 (49 %) qui présentaient une GvH dans tous les organes (système gastro-intestinal, la peau, le foie), ont obtenu un taux de réponse objective (ORR) au 28e jour, dont 24 patients (31 %) ont présenté une réponse complète, 11 patients (14 %) une très bonne réponse partielle et 3 patients (4%) une réponse partielle.
- Tel que représenté dans le schéma ci-dessous intitulé « Taux de survie globale Répondeurs – Non répondeurs», le taux de survie globale (OS) à 12 mois des patients répondeurs au traitement par MaaT013 était de 59 %, contre 14 % chez les non-répondeurs (la survie globale chez tous les patients inclus était de 39 % à 12 mois).
- Au moment du traitement, tous les patients présentaient une aGvH de grade II (11 %), de grade III (51 %) ou de grade IV (38 %) (Classification MAGIC).
- Les patients ont reçu MaaT013 après 1 à 6 lignes de traitement (médiane : 2 ; 66/81 ont reçu Ruxolitinib) et 68 patients sur 81 (84 %) étaient résistants aux stéroïdes et 66 patients sur 81 (81 %) étaient réfractaires au Ruxolitinib (toutes lignes de traitement)

Taux de réponse globale gastro-intestinale (GI-ORR[1])



Taux de survie globale (OS)



MaaT013 a été globalement bien toléré et aucun risque infectieux supplémentaire n'a été constaté dans cette population de patients fortement immunodéprimée.
Les données générées dans le cadre de l'accès compassionnel permettent de consolider les connaissances sur MaaT013, ainsi que d'accumuler des données supplémentaires de tolérance et de sécurité.

Le protocole d'accès compassionnel se poursuit en France et également en Europe et MaaT Pharma envisage de publier des données supplémentaires sur un plus grand nombre de patients lorsque celles-ci seront disponibles.

5.2.7.3.1 ORION, étude interventionnelle prospective

Outre l'étude ARES, MaaT Pharma a initié l'essai prospectif ORION afin de recueillir des informations supplémentaires auprès des patients participant au programme d'accès compassionnel avec MaaT013. Un intérêt particulier est accordé à l'implantation d'espèces microbiennes bénéfiques chez les patients souffrant de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte recevant MaaT013.
Le principal objectif clinique d'ORION consiste à déchiffrer les modifications de la composition du microbiote intestinal après administration de MaaT013 (avec évaluation de la signature du microbiote) ainsi que son **impact sur le système immunitaire** dans le contexte de la maladie du greffon contre l'hôte.

MaaT Pharma prévoit grâce à ces données un étaiement de la demande d'homologation de produits biologiques (BLA), en particulier pour démontrer le profil de sécurité de MaaT013.

Organigramme de l'étude

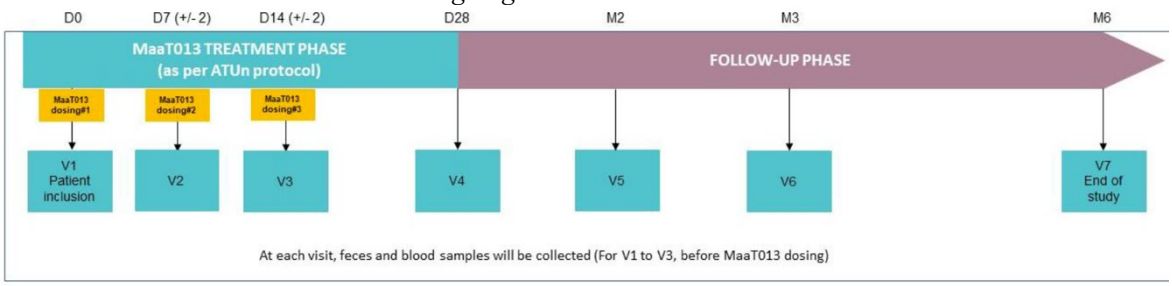


Figure 22 : Protocole de l'essai observationnel ORION (MaaT013)

5.2.7.4 ARES, plan de développement clinique de phase III de MaaT013 qui sera mené auprès de 75 patients

Sur la base des premiers résultats prometteurs d'HERACLES et de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de MaaT013 dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte avec atteinte gastro-intestinale et réfractaire aux stéroïdes (aGvH GI-RS), MaaT Pharma a lancé l'étude pivot ARES, qui vise à appuyer l'enregistrement du produit en Europe et aux États-Unis.
L'étude ARES proposée est une étude interventionnelle pivot de Phase III visant à évaluer l'effet de MaaT013 chez les patients souffrant d'une aGvH grade II-IV, présentant une atteinte gastro-intestinale, résistants aux stéroïdes et résistants ou intolérants au ruxolitinib.
L'essai ARES devrait recruter 75 patients dans 40 centres. La Société a annoncé en mars 2022, l'inclusion du premier patient dans cet essai clinique.

Étude ARES de phase III – Plan de l'essai clinique

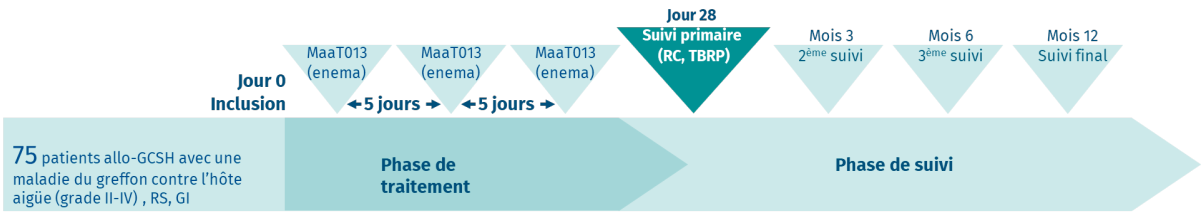


Figure 23 : Protocole de l'essai de Phase III ARES (MaaT013). RS : résistant aux stéroïdes. GI : présentant une atteinte gastro-intestinale.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude ARES consiste en l'évaluation du taux de réponse globale (réponse complète + très bonne réponse partielle + réponse partielle) gastro-intestinale dans la

maladie aiguë du greffon contre l'hôte au Jour 28. L'utilisation du taux de réponse globale (TRG) comme critère d'évaluation principal (résolution totale et partielle des manifestations de la maladie du greffon contre l'hôte) est reconnue par la FDA et l'EMA dans les essais portant sur la maladie aiguë du greffon contre l'hôte. Ce critère d'évaluation avait également été utilisé dans les essais REACH1 et REACH2 sur le ruxolitinib[21].

Principaux critères d'évaluation secondaires : sécurité et tolérance, durée de réponse, survie globale/sans récidive/sans maladie du greffon contre l'hôte, incidence et gravité de la maladie chronique du greffon contre l'hôte. Il s'agira, en outre, de mener une évaluation approfondie du microbiote. L'efficacité de MaaT013 sur la reconstitution du microbiote avec caractérisations métagénomiques ainsi que sur les marqueurs immunitaires sera évaluée, les relations entre les paramètres immunitaires/microbiotiques seront étudiées, et la réponse/les résultats thérapeutiques seront également mesurés.

La conception, l'objectif et l'indication cible d'ARES ont fait l'objet de discussions avec des spécialistes mondiaux de la maladie du greffon contre l'hôte et ont pris en compte, non seulement les résultats initiaux d'HERACLES, mais aussi l'évolution de la prise en charge de la maladie (et notamment le récent développement clinique et l'approbation américaine du ruxolitinib dans le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte RS). Étant donné qu'il n'existe, dans ce contexte, aucun traitement approuvé pour les patients cortico-résistants en dehors du ruxolitinib, il demeure un besoin insatisfait critique en traitement de troisième intention où la concurrence est limitée.

La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne, un nombre de pays plus élevé que prévu initialement. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023 et Société prévoit de communiquer après la recommandation du DSMB.

Aux États-Unis la demande d'IND (nouveau médicament de recherche / « investigational new drug ») soumise par la Société auprès de la FDA au 2ème trimestre 2021 a initialement fait l'objet d'une suspension clinique (« clinical hold »), reçue au mois d'août 2021. L'initiation d'essais cliniques pour MaaT013 aux États-Unis (U.S.) dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique ou Investigational New Drug (IND), dépendra des échanges en cours avec la FDA en réponse à la lettre de maintien de la suspension clinique reçue au mois d'août 2022. En janvier 2023, la Société a indiqué avoir reçu une lettre de la FDA contenant une liste de mesures à respecter afin que la suspension de l'essai clinique soit levée pour MaaT013 aux États-Unis. Ces mesures seront intégrées dans le dossier de demande d'IND par la Société. La communication fournit ainsi une marche à suivre concernant la technologie de « pooling » de MaaT Pharma dans le cadre de cet IND. La Société va donc préparer rapidement une lettre de réponse complète et dans l'intervalle, la suspension clinique est maintenue. La Société a pris note que le département Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA, qui gère actuellement tous les dossiers portant sur les candidats-médicaments issus du microbiote, continue de donner la priorité aux dossiers permettant de faire avancer la réponse de la nation à l'urgence de santé publique du COVID-19, ce qui engendre des retards supplémentaires de traitements des dossiers. Malgré cela, la Société poursuit son travail afin d'obtenir une approbation réglementaire pour MaaT013 aux États-Unis et proposer ainsi une option thérapeutique pour les patients.

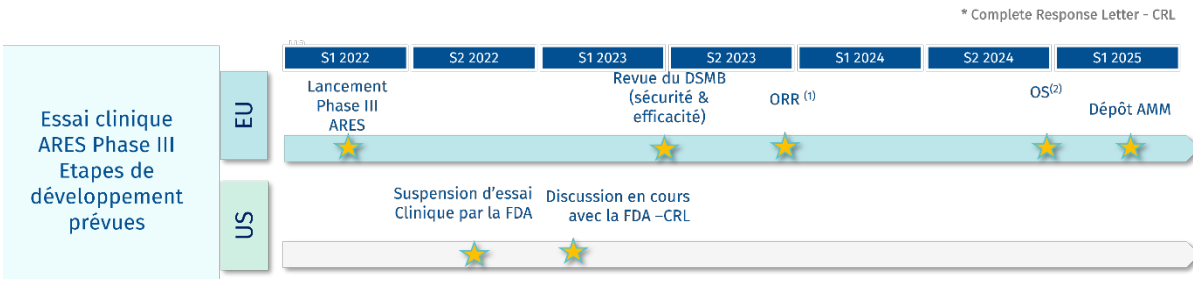


Figure 24 Plan d'action réglementaire de la Société en Europe et aux États-Unis

[21] (Jagasia et al., 2020; Przepiorka et al., 2020; Zeiser et al., 2020)

(1) : taux global de réponse au traitement
(2) : taux de survie global

5.2.8 MaaT033 : prévention des complications liées à l'allo-GCSH chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et autres tumeurs hématologiques malignes, ainsi que dans certaines maladies du système nerveux central telles que la SLA

MaaT Pharma développe actuellement MaaT033, formulation orale issue du « pooling » de donneurs sains pour améliorer la survie globale des patients atteints de cancers du sang et ayant reçu une allo-GCSH et prévenir les complications (infections, GvH). D'après la preuve de concept fournie par l'étude HERACLES (MaaT013) dans un cadre thérapeutique, MaaT Pharma pense que son approche par la restauration complète du microbiote présente également un potentiel d'efficacité dans un cadre prophylactique. Il s'agit ici de restaurer la symbiose microbiote/hôte dans l'objectif de prévenir les complications, tant infectieuses que liées à la maladie du greffon contre l'hôte, de la dysbiose observée chez les patients recevant une allo-GCSH.

La Société a publié en juin 2022, les résultats de l'étude de Phase Ib CIMON de recherche de dose chez des patients souffrant de leucémie myéloïde aigüe ayant subi une chimiothérapie intensive, et présentant conséquemment une dysbiose intestinale sévère. Ces résultats confirment les données intermédiaires positives de sécurité et d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques (« engraftment ») issues des quatre premières cohortes de l'essai CIMON. Les données montrent une d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques rapide, robuste et sûre par MaaT033 de l'intestin de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique à haut risque ayant reçu une chimiothérapie intensive ; elles permettent la sélection d'une dose recommandée pour la suite du développement clinique. L'étude CIMON permet d'établir une preuve de principe, la société estime que son approche pourrait s'appliquer à tous les patients souffrant de tumeurs hématologiques malignes qui subissent une allo-GCSH, quel qu'en soit le sous-type.

5.2.8.1 Amélioration de la survie chez les patients subissant une allo-GCSH, grâce à la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte et des complications infectieuses

5.2.8.1.1 Description de la maladie

La maladie aiguë du greffon contre l'hôte est une maladie grave et potentiellement mortelle qui constitue une complication de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH). Elle touche environ 45 à 50 % des patients subissant une allo-GCSH sur les 7 principaux marchés, à savoir environ 10 000 cas en 2020 aux États-Unis, au Japon et dans l'UE5 uniquement[22]. Elle est malheureusement l'un des principaux facteurs de mortalité et de morbidité chez ces patients, et constitue un motif fréquent de renonciation à l'allo-GCSH chez les patients les plus fragiles. La survenue d'une maladie grave du greffon contre l'hôte (incidence de 46 à 50 % et 41 % à 43 % de la forme aiguë et de la forme chronique, respectivement, chez les patients recevant une allo-GCSH sur les 7 principaux marchés)[24] représente un frein majeur à l'élargissement du recours à l'allo-GCSH dans le traitement des tumeurs hématologiques malignes. Selon les estimations, 20 419 premières interventions d'allo-GCSH ont été réalisées sur les 7 principaux marchés en 2018. D'après les données de *l'European Society of Blood and Marrow (EBMT),* la Société estime qu'il existe 7 à 10 % d'interventions récurrentes supplémentaires, soit environ 22 000 interventions dans ces 7 pays, toutes indications confondues.
Selon une enquête annuelle de l'EBMT, les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) représentaient environ 38 % des patients bénéficiant d'une allo-GCSH en Europe en 2016. Les autres pathologies pouvant nécessiter une allo-GCSH comprennent notamment les tumeurs myéloïdes (LAM, LMC) et les tumeurs lymphoïdes (LAL, LLC, myélome multiple, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, troubles plasmocytaires). Ensemble, elles représentent plus de 85 % des allo-GCSH, selon les données 2016 de l'EBMT. Certaines maladies non malignes (par ex. insuffisance médullaire, thalassémie, drépanocytose, déficit immunitaire primaire, maladies héréditaires du métabolisme, etc.) et, très rarement, certaines tumeurs solides (par ex. neuroblastome, sarcome des tissus mous, etc.) impliquent également le recours à l'allo-GCSH.

[22] Source : Global Data GvHD Epidemiology Report, janvier 2020.

5.2.8.1.2 Rationnel scientifique et mécanisme d'action

Comme indiqué ci-dessus, la richesse et la diversité du microbiote intestinal ont été associées à une diminution du risque de maladie du greffon contre l'hôte, ainsi qu'à des taux de survie supérieurs chez les patients bénéficiant d'une allo-GCSH. MaaT Pharma a démontré ce concept en milieu clinique et dans le cadre de l'essai HERACLES portant sur le MaaT013. Tel que décrit par Jenq RRe, et al, une plus grande diversité du microbiote, mesurée par l'indice de diversité de Simpson inverse, se traduit par une réduction de 30 % de l'incidence de la mortalité liée à la maladie du greffon contre l'hôte (Figure 25).
Par conséquent, MaaT Pharma estime que le traitement prophylactique par restauration de l'écosystème microbiotique complet en amont et en aval d'une allo-GCSH peut rétablir la diversité du microbiote intestinal et réduire l'incidence de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte.

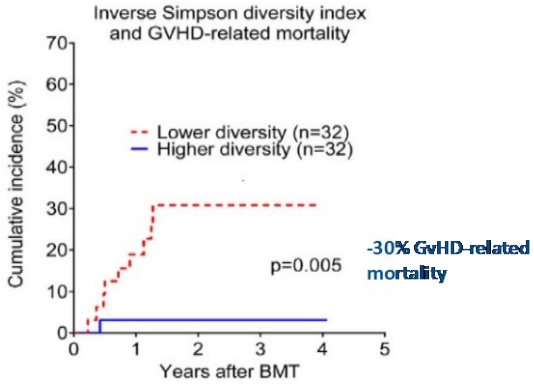


Figure 25. Incidence de la mortalité liée à la maladie du greffon contre l'hôte chez les personnes recevant une allo-GCSH
(Source : Jenq RR. et al, Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 1373e1383)

Dans le domaine de l'hémato-oncologie, l'incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) augmente, en raison de la pression de sélection liée à une utilisation accrue des antibiotiques à des visées prophylactiques et thérapeutiques. Les dommages infligés à l'épithélium par la chimiothérapie et la neutropénie induite permettent aux bactéries pathogènes de proliférer et de s'infiltrer à travers la barrière intestinale, et de créer des infections systémiques potentiellement fatales. Chez les patients recevant une allo-GCSH, les infections systémiques à BRA sont associées à une mortalité de 36% à 95% (Bilinski et al, BBMT 2016). A ce jour, le transfert de microbiote fécal (TMF) a été utilisé comme stratégie préventive pour diminuer la colonisation par les BRA et ainsi diminuer l'incidence d'infections fatales (Bilinsky 2017, Innes 2017, Battipaglia 2019, Merli 2020). Une étude récente de Ghani et al testant le TMF chez 11 patients en hémato-oncologie présentant une colonisation par BRA a montré une diminution significative des infections sanguines par des souches résistantes et non-résistantes par rapport à un groupe contrôle. De plus, les patients traités par FMT restaient moins longtemps à l'hôpital et le nombre de jours de traitement par carbapénèmes était réduit (Ghani 2021).

5.2.8.1.3 Essais cliniques réalisés à ce jour par MaaT Pharma

MaaT Pharma a mené auparavant les essais ODYSSEE de phase I/II et ULYSSE de phase I avec le précédent produit MaaT011 ; ces deux essais apportent des données qui permettent d'évaluer et d'étayer le profil de MaaT033 dans la restauration du microbiote intestinal chez les patients atteints d'un cancer, avant un traitement par chimiothérapie. MaaT011 est un produit autologue (c'est-à-dire que les selles du patient, collectées au moment du diagnostic[23], lui sont ré-administrées au moment du traitement) alors que MaaT013 et MaaT033 sont des produits hétérologues issus de donations de plusieurs donneurs sains ; ce dernier procédé permet d'obtenir un produit avec une richesse et une diversité microbiennes standardisées et optimisées, prêt-à-l'emploi, et donc plus adapté à la commercialisation.

[23] Donc avant traitement par chimiothérapie et antibiothérapie ayant des effets délétères sur le microbiote intestinal.

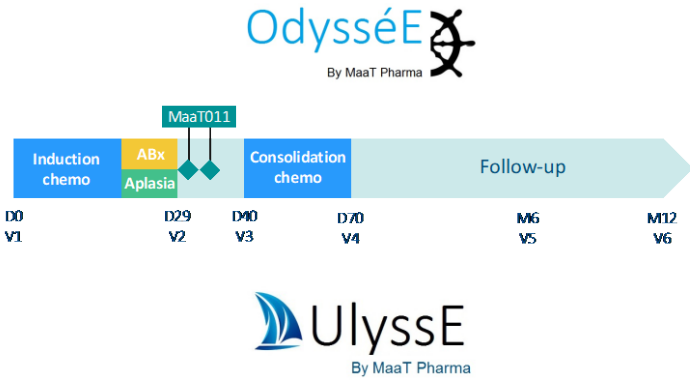
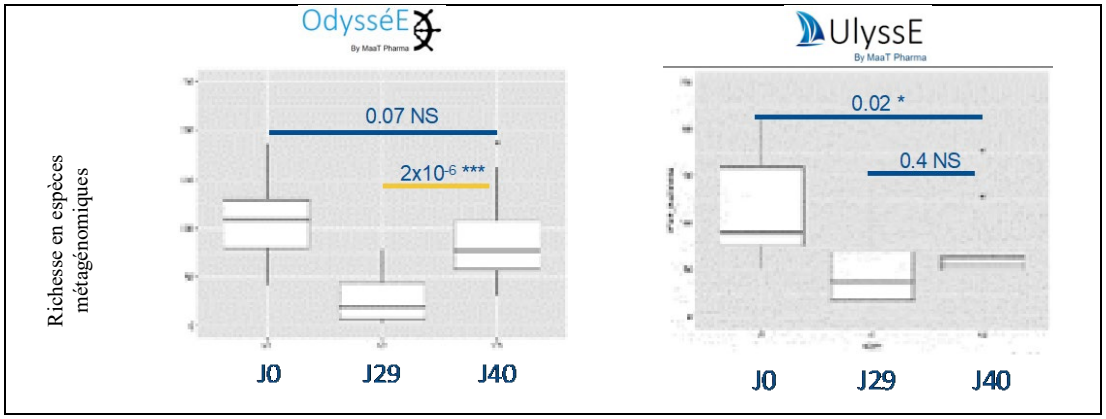


Figure 26 Plan des essai OdysséE et UlyssE

Étude ODYSSEE de phase I/II (MaaT011)
En 2018, MaaT Pharma a terminé l'étude ODYSSEE de phase I/II (NCT02928523), essai initial de preuve de concept du transfert de microbiote fécal (TMF) autologue chez des patients souffrant de leucémie aiguë myéloblastique (LAM). L'objectif principal de l'étude ODYSSEE était double : (1) évaluer l'efficacité du TMF autologue dans la correction de la dysbiose chez des patients souffrant de LAM traités par chimiothérapie et recevant des antibiotiques et (2) évaluer l'efficacité du TMF autologue dans l'éradication des bactéries multi-résistantes (BMR). Au cours de cette étude, 25 sujets ayant reçu un diagnostic de LAM ont été traités par MaaT011, médicament de MaaT dérivé du microbiote, administré par TMF autologue par voie rectale et préparé à partir de selles d'un patient.

Les résultats cliniques présentés lors de la réunion annuelle de *l'American Society of Hematology* (ASH) en 2018 ont démontré que le traitement par MaaT011 était bien toléré. Il est important de noter que MaaT011 a permis de restaurer le microbiote à plus de 90 % de l'état dans lequel il se trouvait avant la chimiothérapie de consolidation, validant ainsi le principe selon lequel les traitements de restauration de l'écosystème microbiotique complet de MaaT Pharma sont capables de corriger la dysbiose induite par les traitements médicaux intensifs.



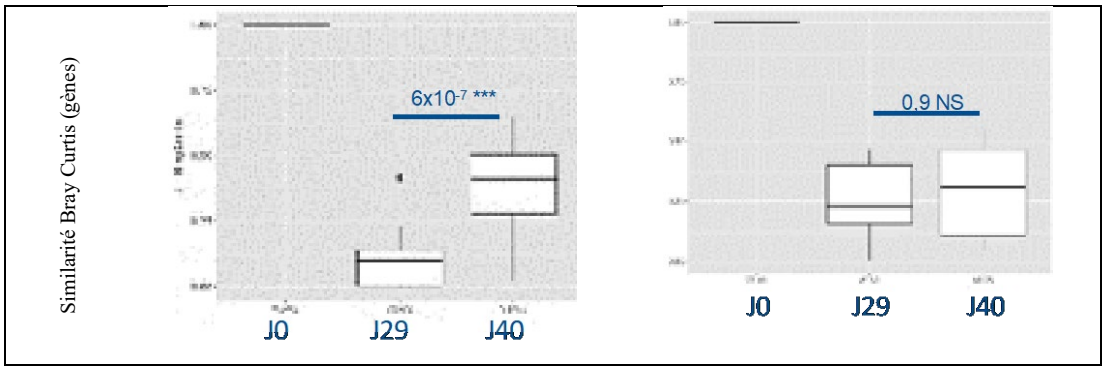


Figure 27 Alpha-diversité, mesurée au niveau des espèces par l'indice de Shannon Index à la première visite (V1, référence, jour 0), V2 (post-chimiothérapie d'induction, traitement antibiotique et avant administration de MaaT011, jour 29), V3 (jour 40, après administration de MaaT011 et avant chimiothérapie de consolidation), V4 (jour 70, après chimiothérapie de consolidation).Les valeurs de p ont été déterminées par des test des rangs signés de Wilcoxon, aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples, les barres d'erreurs représentent les médianes et les interquartiles.

Comme attendu, le traitement par chimiothérapie et les antibiotiques ont conduit à une augmentation significative des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques juste avant la première administration de MaaT011, par rapport à la référence. Le traitement avec MaaT011 résultait en une diminution significative des gènes codants pour une résistance aux antibiotiques pour revenir à un niveau proche du niveau de référence dans les 10 jours suivant l'administration de MaaT011, niveau maintenu lors des visites suivantes.

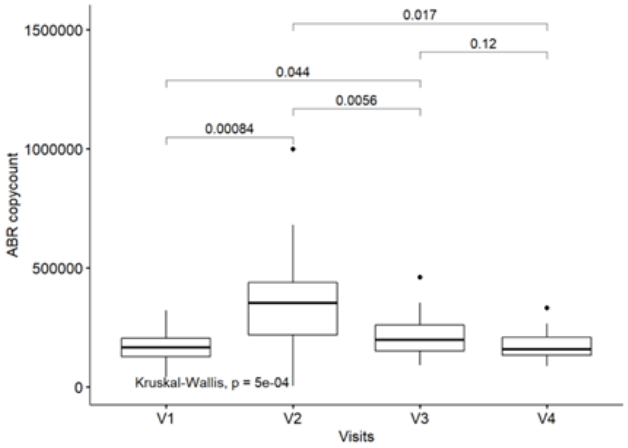


Figure 28 : Évolution du nombre de copies de gènes d'antibiorésistances à la première visite (V1, référence, jour 0), V2 (post-chimiothérapie d'induction, traitement antibiotique et avant administration de MaaT011, jour 29), V3 (jour 40, après administration de MaaT011 et avant chimiothérapie de consolidation), V4 (jour 70, après chimiothérapie de consolidation).

MaaT011 a aussi montré un effet clinique prometteur. En particulier, parmi les 18 patients ayant reçu une allo-GCSH, seulement 3 (16,7%) ont ensuite développé une maladie du greffon contre l'hôte aigue avec symptômes intestinaux dans les premiers 180 jours suivant l'allo GSCH. De plus, les taux de survie générale à 6 mois et 24 mois étaient respectivement de 92% et 72%. Le taux de survie générale à 24 mois se compare favorablement aux rapports d'études précédentes de Phase III d'essais utilisation des régimes d'induction à la chimiothérapie similaires, compris entre 42 et 60%[24].

[24] Castaigne, S. et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3study. *Lancet* **379**, 1508–1516 (2012).
Burnett, A. K. et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* **125**, 3878–3885 (2015).

Dans l'ensemble, les données de cette étude suggèrent donc que la restauration de la diversité et de la richesse du microbiote intestinal sont des facteurs susceptibles d'améliorer la survie et de réduire les infections chez les patients souffrant de LAM recevant une allo-GCSH.

Étude ULYSSE
Parallèlement à l'étude ODYSSEE, MaaT Pharma a mené une étude observationnelle servant d'étude témoin. Le protocole de l'étude ULYSSE est identique à celui de l'étude ODYSSEE, à la différence qu'aucun traitement à base de microbiote n'a été administré. ULYSSE a permis de démontrer que si les patients ne reçoivent pas MaaT011 après une chimiothérapie, la dysbiose de leur microbiote persiste, comme en témoignent les niveaux de diversité et de richesse continuellement faibles. De plus, des marqueurs d'inflammation tels que la néoptérine restent également élevés. L'étude comparative a donc validé l'absence de reconstruction naturelle du microbiote intestinal au cours de la période initiale (10 à 15 jours après la fin de la période d'aplasie, entre la chimiothérapie d'induction et le cycle de consolidation suivant). Cette information est critique pour prédire les résultats cliniques, puisqu'il a été démontré que la perte de diversité du microbiote intestinal pendant la période de chimiothérapie d'induction est associée à une augmentation du risque infectieux pendant les cycles de chimiothérapie suivants (Galloway-Pena, Cancer 2016).
L'intégralité des données générées par ODYSSEE et ULYSSE a permis de prouver que la restauration du microbiote intestinal pouvait améliorer les résultats pour les patients atteints de LAM subissant un traitement par chimiothérapie intensive et recevant une allo-GCSH.
Cependant, MaaT011 ne pouvait pas être utilisé chez tous les patients, en particulier en raison du risque de portage, dans les selles à V1 (diagnostic), de bactéries multi-résistantes et/ou de la quantité de selles produites. Seuls 40% des patients éligibles pouvaient donc être traités. Pour cette raison, et comme la preuve de concept de sécurité et d'efficacité du transfert d'écosystème complet a été établie chez les patients LAM, MaaT Pharma a décidé de faire pivoter son développement vers les produits MaaT013 et MaaT033, prêts à l'emploi et standardisés, plus viables sur le plan commercial.
En particulier, MaaT Pharma a décidé de positionner MaaT033, son traitement standardisé, prêt à l'emploi, administré par voie orale et élaboré à partir de plusieurs donneurs sains, sur l'indication de prophylaxie des complications de l'allo-GCSH.

5.2.8.2 Étude CIMON de Phase Ib portant sur MaaT033 chez des patients atteints de LAM ou présentant un risque élevé de syndrome myélodysplasique après une chimiothérapie intensive

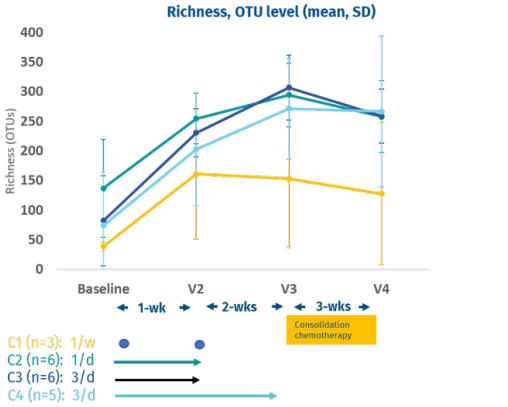
CIMON (NCT04150393) est une étude standard d'ajustement posologique de phase I dont l'objectif principal consiste à déterminer la dose maximale tolérée de MaaT033 chez les patients atteints de LAM. Le principal objectif secondaire est d'évaluer la sécurité du MaaT033. D'autres critères d'évaluation clinique tels que les infections ou les modifications du microbiote intestinal, y compris la prise de greffe du produit, seront observés.

L'essai a été conçu pour inclure jusqu'à 27 patients traités d'après un schéma posologique allant de 1 gélule par semaine à 9 gélules par jour pendant 14 jours. Quatre cohortes (n=21) recevant différentes doses ont été examinées (sur 5 initialement prévues) pendant une ou deux semaines. Après l'évaluation de chaque cohorte, un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) a effectué une analyse visant à évaluer la sécurité, la tolérance et la qualité des données. Sur la base de cette évaluation, le comité indépendant a conclu à la poursuite de l'essai comme prévu, et autorisé le passage au niveau posologique suivant.
En janvier 2022, la Société a annoncé des données intermédiaires positives de sécurité et d'implantation des espèces bactériennes bénéfiques (« engraftment ») issues des quatre premières cohortes de l'essai CIMON. Ces données représentent la première confirmation du mécanisme d'action de MaaT033 chez l'homme.
Sur la base de ces données positives et de la recommandation du 4ème DSMB, la Société a décidé de clôturer l'essai CIMON afin de permettre une conclusion plus rapide et l'évaluation des données complètes de l'étude, dans le but de faire progresser MaaT033 vers un essai clinique de Phase 2b qui pourrait débuter au premier semestre 2023. La Société a publié en juin 2022 les résultats finaux de l'essai de Phase Ib CIMON et ces derniers ont été présentés à la conférence annuelle de l'ASH en décembre 2022.

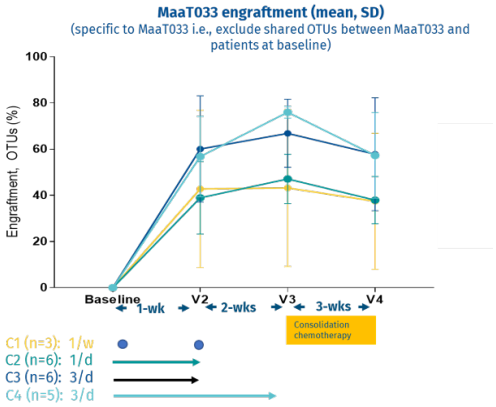
L'essai a permis de sélectionner la dose recommandée de MaaT033, qui reste à ce jour confidentielle. MaaT033 a montré une capacité de colonisation rapide et persistante, avec la détection de plus de 60% des communautés microbiennes de MaaT033 (OTUs6) dans l'intestin des patients après administration de

MaaT033 à la dose sélectionnée. Un taux de colonisation substantiel était maintenu durant la période de traitement et jusqu'à au moins trois semaines après la fin du traitement (dernière mesure réalisée). Une bonne tolérance au traitement a également été observée dans cette population de patients immuno-compromis, avec seulement quatre événements indésirables graves (EIG) considérés comme non reliés au traitement et un EIG possiblement relié au traitement (une diarrhée infectieuse, pour laquelle le pathogène causal n'a pas été identifié dans le produit ; le patient a réalisé une rémission complète de l'infection en 4 jours). Ce profil est cohérent avec les EI attendus dans le cadre de la prise en charge thérapeutique habituelle de cette population fragile.

MaaT033 induit une une meilleure richesse du microbiote en OTU (unité taxonomique opérationnelle)



MaaT033, succès de l'implantation d'espèces bactériennes est inversement corrélé à la richesse du microbiote du patient



5.2.8.3 Développement clinique futur de MaaT033 pour la prévention des complications chez les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes subissant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH).

Comme expliqué ci-dessus, MaaT Pharma estime justifié d'appliquer ce mécanisme à tous les patients subissant une allo-GCSH, quel que soit le type de tumeur hématologique maligne sous-jacente. Par conséquent, MaaT033 peut être positionné en prophylaxie des complications liées à l'allo-GCSH, quelle que soit la maladie sous-jacente.

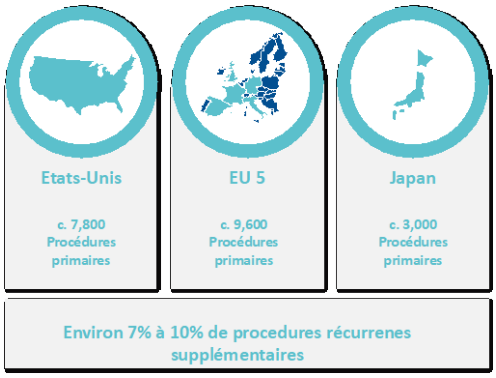


Figure 30 Estimations de procédures de greffe allo-GCSH aux Etats-Unis, EU5 et Japon

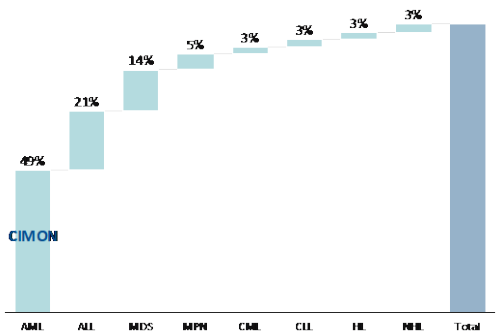
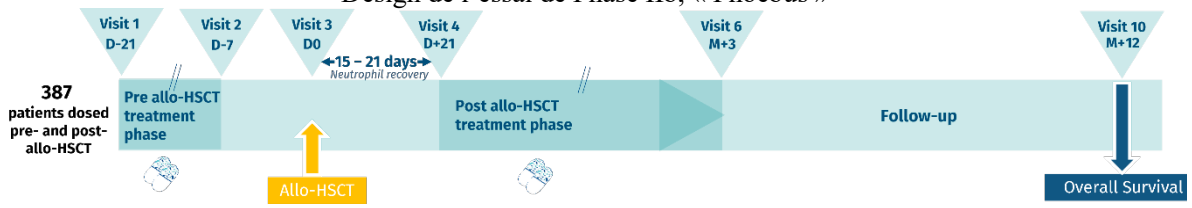


Figure 31. Proportion de patients atteints d'hémopathies malignes recevant une allo-GCSH.

LAM (AML) : leucémie aiguë myéloblastique ; LAL (ALL) : leucémie aiguë lymphoblastique ; SMD (MFS) : syndrome myélodysplasique ; NMP (MPN) : néoplasmes myéloprolifératifs ; LMC (CML) : leucémie myéloïde chronique ; LLC (CLL) : leucémie lymphocytaire chronique ; LH (HL) : lymphome de Hodgkin ; LNH (NHL) : lymphome non hodgkinien.

Sur la base des résultats prometteurs et des enseignements tirés de l'essai de phase Ib, présentés lors de l'édition 2022 du congrès annuel de l'ASH, ainsi que par l'examen approfondi du protocole de l'EMA (« Protocole Assistance ») et des discussions avec des partenaires potentiels présentant un intérêt pour un accord de licence ou de commercialisation pour MaaT033 dans cette aire thérapeutique, la Société a optimisé et ajusté le protocole pour l'essai de Phase IIb évaluant MaaT033 (PHOEBUS).
Dans ce contexte et au regard de l'importance stratégique que revêt cet essai, la Société a décidé de se repositionner comme promoteur de l'étude pour toute l'Europe. Lors de l'introduction en Bourse, il avait été annoncé que l'AP-HP serait le promoteur de l'étude en France, dans le cadre d'un essai promu par l'investigateur (Investigator Sponsored Trial). L'étude devrait commencer au cours du deuxième trimestre 2023 (contre le 2è trimestre 2022 comme initialement annoncé), et serait menée en Europe conformément aux recommandations de l'EMA. Ainsi, le nombre de patients recrutés devrait passer de 341 à 387 et le nombre de sites devrait être porté de 20 à 56, permettant de réduire la période de recrutement de 36 à 24 mois.
Le critère principal de l'étude portera sur l'évaluation de l'efficacité de MaaT033 à améliorer la survie globale à 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires devraient inclure la sécurité et la tolérance avant et après l'allo-GCSH mais également l'évaluation de l'implantation d'espèces microbiennes bénéfiques issues de MaaT033 et son activité dans la prévention des complications de l'allo-GCSH (infections, GvH).
Des étapes supplémentaires ont été inclues pendant la période de recrutement de 24 mois, telles que des analyses de sécurité intermédiaires incluant des règles d'interruption lorsque l'essai aura recruté et randomisé, respectivement, 60 puis 120 patients.
En parallèle du lancement de l'essai en Europe, la Société prévoit d'initier les échanges sur ce programme avec la FDA à l'issue des discussions en cours avec l'Agence concernant la technologie de « pooling ».

Design de l'essai de Phase IIb, « Phoebus »



5.2.9 MaaT03X : nouvelle génération de traitements co-cultivés dérivés du microbiote visant à améliorer la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) dans plusieurs types de tumeurs solides

En 2021, MaaT Pharma a présenté ses candidats médicaments de nouvelle génération, MaaT03X, en expliquant que ces derniers étaient développés via sa technologie de fermentation. A la suite des premières interactions avec les agences réglementaires européennes et afin d'être aligné avec les lignes directrices existantes, la Société a choisi d'utiliser le terme co-culture communément utilisé dans les textes réglementaires pour les médicaments incluant comme substance active des tissus ou des cellules vivantes. Les deux termes sont très proches.
D'un point de vue scientifique, le terme fermentation est communément utilisé dans les publications scientifiques pour illustrer la culture des microorganismes (souches isolées pour les probiotiques par exemple mais aussi pour la fabrication de l'alcool et du fromage), alors que d'un point de vue réglementaire, il fait davantage référence aux produits (à ce qui est obtenu) à la suite d'une culture cellulaire, par exemple les protéines recombinantes sont considérés comme des produits issus de la fermentation (Pharmacopée Européenne 04/2018:1468), les métabolites isolés pour être les substances actives de médicaments sont également considérés règlementairement parlant comme des produits issus de la fermentation. Pour sa gamme de produits MaaT03X, MaaT Pharma a fait le choix de cultiver ensemble tous les microorganismes et de récolter la biomasse, ce qui correspond davantage au terme « culture » pour les agences réglementaires. Le processus de développement et les indications restent identiques aux annonces précédentes.

5.2.9.1 Besoin médical

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) sont devenus des traitements de plus en plus utilisés dans le cancer depuis l'autorisation du Yervoy® en 2011 (ipilimumab, anti-CTLA-4, Bristol-Meyers Squibb)

et du Keytruda® (pembrolizumab, anti-PD-1, Merck). Compte tenu de leur vaste champ d'application, ces ICI ont été étudiés et approuvés pour le traitement de différents types de tumeurs et ont marqué une révolution dans le traitement des tumeurs malignes cancéreuses. Malgré les avancées majeures en matière de traitement oncologique, il existe encore d'importants besoins médicaux non satisfaits. En effet, bien que les inhibiteurs de checkpoint aient amélioré les taux de réponse et la durée de cette réponse par rapport aux précédents traitements, de nombreux patients ne répondent toujours pas (par exemple, TRG d'environ 20 % dans le cancer de la vessie, TRG d'environ 30 % dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le mélanome et TRG d'environ 40 % dans le carcinome à cellules rénales (CCR)[25]). Pour ces quatre types de tumeurs uniquement, la population éligible au traitement par ICI représente une population de plus de 400 000 patients aux États-Unis, au Japon et dans l'UE5.

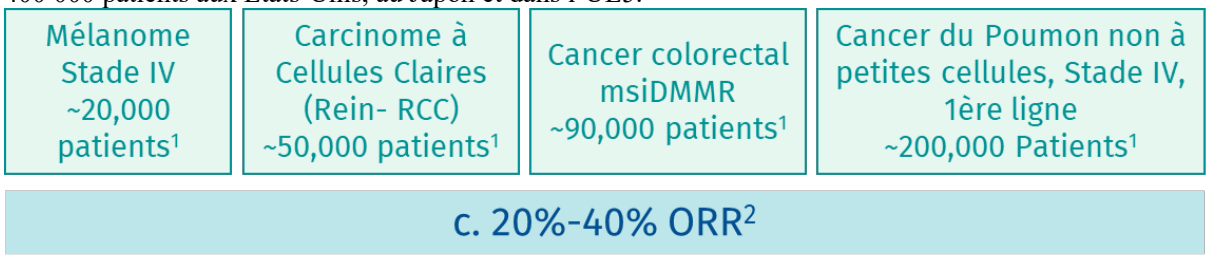


Figure 32. Exemples d'indications de tumeurs solides à fort besoin médical dans lesquelles les ICI sont approuvés. [1]Incidences annuelles évaluées sur la base de données Global Data (20219-2021 selon les indications).[2]Taux de réponses aux ICI (ORR pour Overall response rate ou « taux de réponse globale ») observés sur la base des résultats cliniques de Phase 3 des produits considérés.

Médicament	Indications autorisées	Types de tumeurs autorisées	Ventes 2020 ($m)
KEYTRUDA (pembrolizumab)	31	19	$14,380
OPDIVO (nivolumab)	17	10	$6,992
TECENTRIQ (atezolizumab)	11	6	$2,930
LIBTAYO (cemiplimab)	5	3	$348
BAVENCIO (avelumab)	4	3	n/a
YERVOY (ipilimumab)	7	5	$1,682

Figure 33 Principaux ICIs commercialisés en immuno-oncologie et niveaux de vente en 2020 (Source : Communications publiques des sociétés)

5.2.9.2 Justification du recours à des traitements dérivés du microbiote en association avec des ICI

Les preuves illustrant l'influence du microbiote intestinal sur l'efficacité clinique des ICI se multiplient dans la littérature scientifique. Il a été démontré que la diversité et la composition du microbiote intestinal influencent la réponse aux ICI. Dans une étude clinique menée auprès de 112 patients atteints de mélanome métastatique, les patients répondant au traitement anti-PD-1 étaient significativement associés à une plus grande diversité du microbiote intestinal et enrichis d'une composition bactérienne fécale unique par rapport aux non-répondeurs[26]. Les principaux facteurs prédictifs de la réponse au traitement anti-PD-1 étaient la

[25] J.S. O'Donnel et al./ Cancer Treatment Reviews 52 (2017) 71-81
[26] Gopalakrishnan et al., Science, 2017

diversité (Figure 34), l'abondance du genre *Faecalibacterium* et du groupe *Bacteroides* dans le microbiote intestinal. Il a également été démontré que les antibiotiques compromettent l'efficacité du blocage de PD-1 chez les patients atteints d'un cancer. L'administration d'antibiotiques dans les 2 mois précédant ou dans le mois suivant la première injection d'inhibiteur de PD-1/PD-L1 entraîne une réduction de la survie globale de plus de 9 mois[27]. Dans le même article, Routy et al. indiquent que, chez les patients atteints d'un CPNPC ou d'un CCR, les commensales les plus significativement associées à un résultat clinique favorable sont les *Akkermansia muciniphila* (p = 0,004). Ces observations ont été confirmées dans diverses études précliniques chez l'animal.

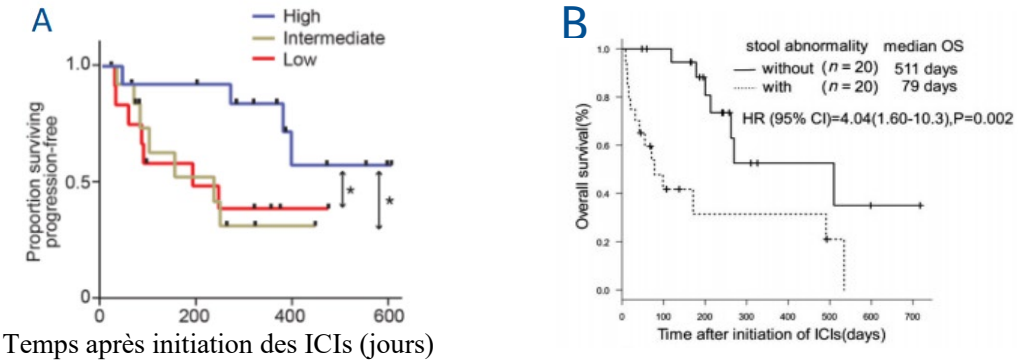
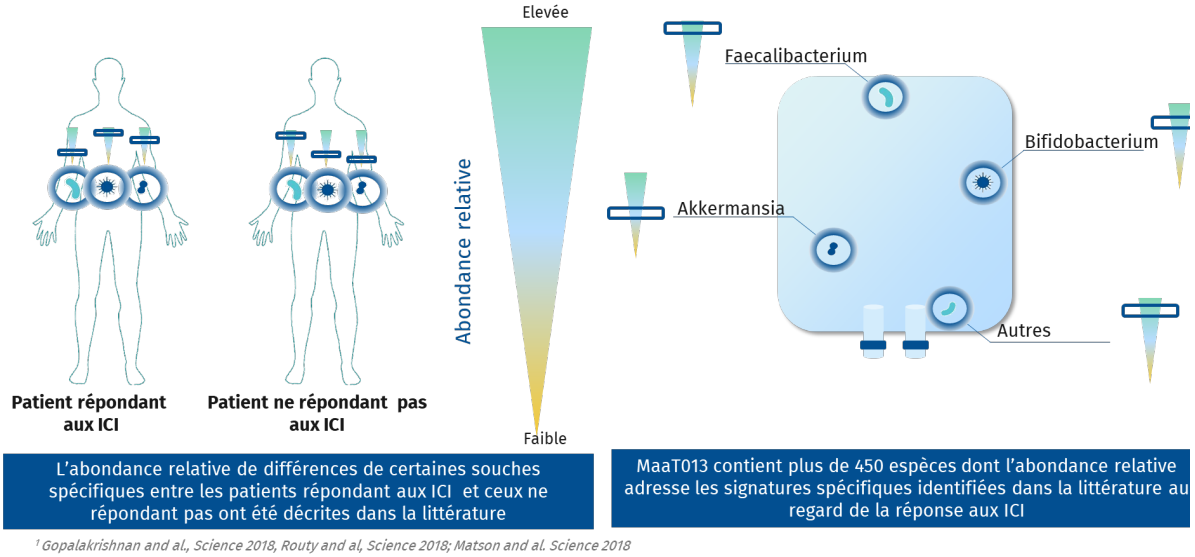


Figure 34 : Corrélation entre la survie et le microbiote intestinal chez les patients traités par ICI dans différentes indications. (A). La survie sans progression chez les patients atteints de mélanome traités par inhibiteurs de PD-1 est corrélée à la diversité du microbiote intestinal (ligne bleue : grande diversité, ligne marron : diversité moyenne, ligne rouge : faible diversité), adapté d'après Gopalakrishnan et al., Science, 2018. (B) Chez les patients atteints d'un CPNPC traités par ICI, la survie globale est corrélée à l'absence d'anomalies des selles, adapté d'après Katayama Y et al. Thorac Cancer. 2019

5.2.9.3 Étude PICASSO de Phase IIa portant évaluant MaaT013 en traitement d'appoint dans le mélanome métastatique

En dépit de l'absence de consensus dans la littérature sur les espèces les plus favorables à l'efficacité des ICI, toutes les souches d'intérêt rapportées à ce jour sont à la connaissance de la Société présentes dans le produit natif MaaT013 de MaaT Pharma, dont le procédé de « pooling » permet d'augmenter leur abondance relative.



[1] Gopalakrishnan and al., Science 2018, Routy and al, Science 2018; Matson and al. Science 2018

[27] Routy et al, Science 2018

Figure 35. Une analyse métagénomique de mono-donneurs et du MaaT013 (groupe de donneurs) a été réalisée afin de détecter la présence potentielle de souches d'intérêt clés identifiées dans la littérature comme étant corrélées à la réponse PD-1 et PD-L1. Toutes les souches pertinentes ont été détectées. L'abondance des souches d'intérêt était notamment accrue dans le produit issu de plusieurs donneurs.

MaaT Pharma a annoncé en avril 2022 le lancement d'un essai clinique, appelé PICASSO, de Phase IIa promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, le candidat-médicament microbiote le plus avancé de MaaT Pharma, en association avec des ICI, l'ipilimumab (Yervoy®) et le nivolumab (Opdivo®), traitements de référence de première ligne des patients avec un mélanome métastatique.
Il s'agit d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur l'administration de nivolumab et d'ipilimumab associée ou non avec MaaT013 qui inclura 60 patients naïfs de traitement. Le critère d'évaluation principal sera la sécurité d'emploi et les critères d'évaluation secondaires clés comprendront la réponse objective selon les critères RECIST et IRECIST, la SSP et la SG.

Figure 36 Plan de l'essai clinique Picasso

L'étude PICASSO est menée en collaboration avec l'AP-HP (en qualité de promoteur de l'essai), l'Institut Gustave Roussy (qui contribue en tant que centre clinique et réalise des analyses biologiques) et l'INRAE (qui mène des analyses spécifiques). MaaT Pharma fournit MaaT013 gratuitement et effectuera des analyses de données métagénomiques et liées à l'hôte, à l'aide de sa plateforme exclusive gutPrint®. Certaines informations en lien avec les biomarqueurs biologiques lorsque la moitié des patients aura été recrutée et que ces derniers auront été évalués 9 semaines après la randomisation, pourraient être reçue par la Société de manière confidentielle au cours du premier semestre 2023. Ces premières données permettront à la Société d'informer le développement de ses produits en immun oncologie.
Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2024.

Davantage d'informations sur l'accord de recherche collaborative entre la société et l'AP-HP, l'Institut Gustave Roussy et l'INRAE dans la section relative aux contrats importants au Chapitre 20 du Document d'enregistrement.

Phase IIa "Picasso" – Étape de développement Clinique

Avec l'étude PICASSO, MaaT Pharma poursuit la mise en œuvre de sa stratégie de développement clinique. L'étude servira de preuve de concept en immuno-oncologie afin d'établir le rôle des traitements de restauration de l'écosystème microbiotique complet, et notamment d'une grande diversité microbienne, dans l'amélioration de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.
MaaT03X étant destiné à des marchés à grande échelle, MaaT Pharma s'est concentré à renforcer son niveau de préparation et a ainsi décidé d'initier l'essai de Phase Ib en Europe et aux États-Unis au cours du premier semestre 2024, en comparaison du second semestre 2023 comme initialement annoncé. Cette modification reflète également les évolutions et ajustements effectuées à la suite des premières autorisations réglementaires pour les médicaments à base de microbiote ainsi que le travail déployé par la Société pour le développement de ses produits natifs (MaaT013 & MaaT033) en Europe. MaaT Pharma consolide

actuellement les données *in vivo/in vitro* et poursuit la caractérisation de son produit MaaT03X tout en avançant sur les aspects réglementaires.
Les données précliniques devraient être partagées lors de conférences scientifiques en 2023.
MaaT Pharma a initié des premières discussions en 2022 avec l'EMA, notamment une réunion avec l'Innovation Task Force (ITF) de l'EMA, d'autres échanges devraient se poursuivre en 2023 en Europe. La Société prévoit également des premières interactions avec la FDA au cours du premier semestre 2023 pour présenter sa plateforme MaaT03X et a notamment déjà soumis une demande de réunion.

5.2.9.4 Développement dans les maladies du SNC

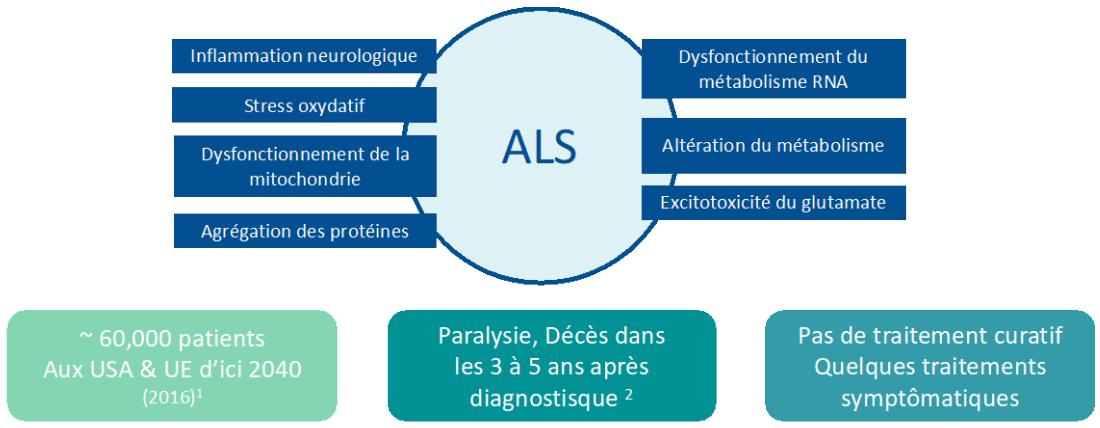
Des études récentes ont souligné l'importance de l'axe microbiote-intestin-cerveau et le rôle joué par le microbiote intestinal dans les maladies neurologiques. Il a notamment été observé que les patients atteints de troubles neurodégénératifs présentent à la fois des symptômes gastro-intestinaux[28] et au niveau du système nerveux central (SNC). Parallèlement, la recherche scientifique met de plus en plus en exergue le rôle du microbiote intestinal, en établissant notamment un lien entre des altérations et des maladies telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA[29]). Le lien entre le microbiote intestinal et la SLA a été documenté, dans un premier temps, au travers de données précliniques, puis d'observations cliniques démontrant le rôle modificateur joué par le microbiote intestinal dans la maladie

5.2.9.4.1 Description de la maladie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative grave qui se traduit par une paralysie progressive des muscles impliqués dans la motricité volontaire. Elle affecte également la phonation (la production de sons) et la déglutition.

Il s'agit d'une maladie au pronostic sombre, dont l'issue est fatale après 3 à 5 ans d'évolution en moyenne. Le plus souvent, c'est l'atteinte des muscles respiratoires qui cause le décès des patients.
La SLA apparaît généralement entre 50 et 70 ans, et souvent plus précocement lorsqu'elle est d'origine familiale.
Elle prend des formes différentes selon la nature de l'atteinte initiale :

i. Dans environ 30% des cas, elle débute au niveau du tronc cérébral. On parle alors de formes à début bulbaire dont les premières manifestations sont les difficultés à articuler ou à déglutir.
ii. Dans les autres cas, la SLA altère d'abord les motoneurones périphériques : dans ces formes à début spinal, c'est par une faiblesse et une gêne au niveau d'un bras, d'une jambe ou d'une main que se manifeste le début de la maladie.

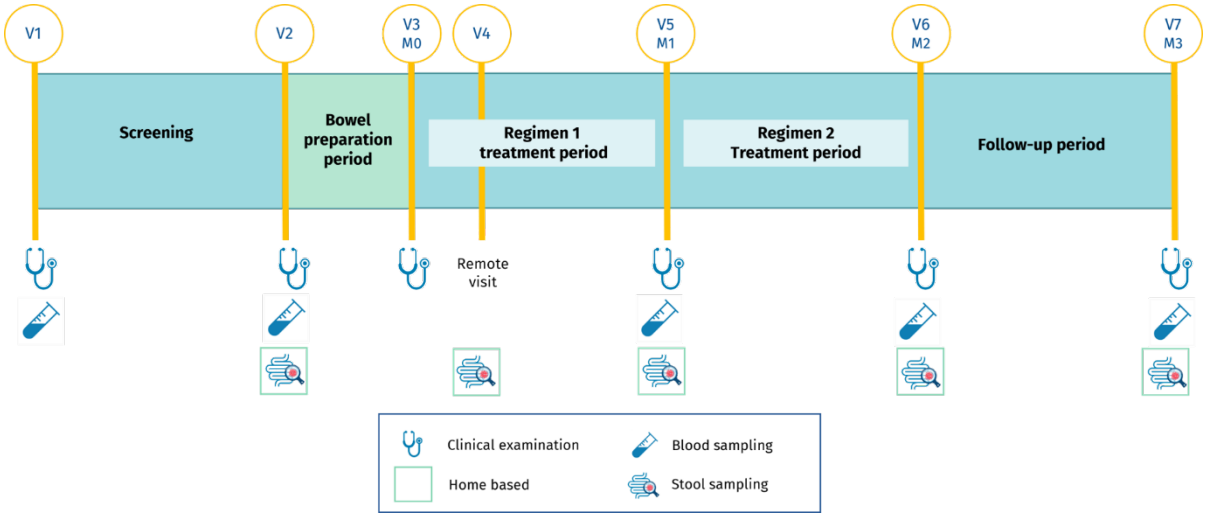


[1]Arthur, K., Calvo, A., Price, T. *et al.* Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun* 7, 12408 (2016). https://doi.org/10.1038/ncomms12408
[2]https://toutensemblescontrelasla.fr/la-sla-cest-quoi/

[28] Gebrayel et al, J Transl Med, 2022, Singh et al, J Clin Invest. 2021
[29] Rowin et al, 2017 ; Nicholson et al, 2021 ; Blacher et al, 2019, Mazzini et al, 2020.

5.2.9.4.2 Description du plan de développement clinique

S'appuyant sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité réalisée par l'équipe « Discovery » de MaaT Pharma, la Société initiera au premier semestre 2023 une étude pilote de Phase 1b dans la SLA évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie. L'étude, développée en collaboration avec des experts du réseau SLA (FILSLAN et ACT4ALS-MND) et avec le soutien fort de l'association française de patients, *Tous en Selles contre la SLA*, recrutera jusqu'à 15 patients qui présentent un premier déficit moteur depuis au moins 6 mois et jusqu'à 24 mois au moment de l'inclusion dans l'essai. L'extension à une nouvelle indication thérapeutique renforce le fort potentiel de MaaT033 comme traitement adjuvant et de maintenance dans les maladies aiguës ou chroniques. Les résultats de l'essai pilote sont attendus au cours du premier semestre 2024.



Si ce premier essai est concluant, la Société pourrait étendre son développement à d'autres maladies chroniques/immuno-inflammatoires au fur et à mesure que MaaT Pharma recueille des données et renforce sa connaissance approfondie du mécanisme d'action. Le financement de l'essai est déjà assuré et le programme a été conçu pour minimiser le risque et ne pas impacter les programmes les plus avancés de la Société en oncologie. Les critères d'évaluation principaux sont la sécurité et la tolérance de doses multiples de MaaT033, mais également l'évolution de la composition du microbiote intestinal et l'identification de biomarqueurs sensibles au traitement avant d'envisager une étude d'efficacité randomisée et contrôlée de plus grande envergure.

5.2.9.5 Vue globale des essais cliniques en cours et planifiés

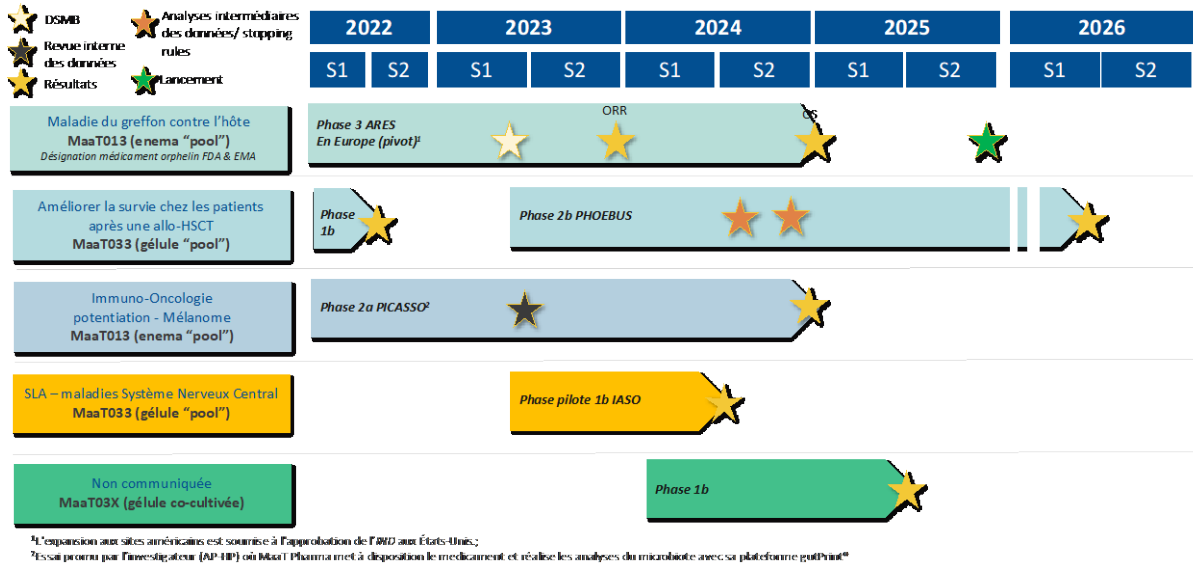


Figure 37 Tableau récapitulatif des essais en cours et prévus par la Société

5.3 INVESTISSEMENTS

5.3.1 Principaux investissements réalisés par la Société durant les trois derniers exercices clos les 31 décembre 2020, 2021 et 2022

Au cours de l'exercice 2020 la Société a majoritairement investi dans sa plateforme bio-informatique GutPrint® et du matériel de laboratoire. En 2020, la Société a entamé des travaux d'aménagements de ses nouveaux locaux, qui se sont terminés début 2021, pour un montant total de 0,2 million d'euros. Les autres investissements encourus en 2021 concernent principalement du matériel de laboratoire, le plateforme bio-informatique GutPrint® et un nouveau logiciel de gestion financé par crédit-bail. En 2022, la Société a majoritairement investi dans du matériel de laboratoire et la poursuite des outils de son plateforme bio-informatique GutPrint.

5.3.2 Principaux investissements en cours de réalisation ou pour lesquels des engagements fermes ont été pris

La Société s'est rapprochée de Skyepharma Production SAS ("**Skyepharma**"), en vue du développement d'une unité de production de produits pharamaceutiques et un accord de principe, « term sheet » a été conclu en septembre 2021. Dans ce cadre, des travaux préparatoires à ce projet ont débuté en contrepartie du versement d'un montant de 250 K€.
En février 2022, la Société a conclu un contrat couvrant les travaux de construction de l'usine de production pharmaceutique, pour augmenter sa capacité de production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et ainsi soutenir le développement clinique puis commercial de ses deux candidats médicaments les plus avancés (MaaT013 et MaaT033) et étendre les capacités de fabrication R&D pour sa nouvelle génération de médicaments (MaaT03x). Aux termes de ce contrat, Skyepharma s'est engagée à construire un bâtiment répondant aux normes BPF qui sera mis à la disposition exclusive de la Société afin de lui permettre d'accueillir ses équipes et ses équipements. Dans ce cadre, la Société s'engage à verser une somme forfaitaire de 375K€.Ce nouveau site de production, entièrement dédié à la fabrication de biothérapies issues du microbiote devrait être opérationnel courant 2023.

Un second accord, signé en juin 2022, organise les modalités d'exploitation de ce site de fabrication et notamment les prestations de services apportées par Skyepharma. La Société contribuera partiellement au financement de la construction du bâtiment et des équipements de production génériques d'un montant de 1.750.000€, dont 750.000€ a été versé fin 2022 et le solde de 1.000.000 sera versé avant fin 2023. Une indemnité semestrielle sera versée au terme de la construction de l'usine, couvrant la mise à disposition des locaux et prestations de services associées, dont le montant sera déterminé selon le cout définitif de construction financé par Skyepharma. L'accord final prendra fin automatiquement sept ans après la date de mise en service du bâtiment et pourra être prolongé sous réserve d'un accord mutuel des deux parties sur les conditions de ce renouvellement. La Société investira également dans les équipements de production et laboratoire spécifiques à ses procédés de fabrication qui seront hébergés au sein des bâtiments modulaires qui seront construits par Skyepharma.

5.3.3 Informations sur les participations

Néant.

5.4 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

5.4.1 Droits de propriété intellectuelle

Le succès d'une société dépend grandement de sa capacité à innover mais également de sa célérité à protéger ses innovations. C'est pourquoi, la Société met tout en œuvre pour obtenir la délivrance de ses titres de propriété intellectuelle mais également pour les maintenir en vigueur, aussi bien en France qu'à l'international. Ainsi, la Société protège ses inventions telles que des compositions d'intérêt thérapeutique, des dispositifs, les procédés d'obtention de ces derniers ou encore des méthodes de détection ou de prédiction, et ce à un stade très précoce de leur conception. En complément des titres de propriété intellectuelle, la Société se repose sur son savoir-faire (non-breveté et secret) et son innovation technologique continue, pour développer et maintenir sa position sur le marché. La Société protège également ses informations confidentielles, notamment en utilisant des accords de confidentialité avec ses salariés, prestataires externes et partenaires commerciaux. En France, conformément au Code de la propriété intellectuelle, toute invention faite par un salarié dans l'exécution soit d'un contrat de travail comportant une mission inventive qui correspond à ses fonctions effectives, soit d'études et de recherches qui lui sont explicitement confiées, appartiennent à l'employeur. En complément, les salariés de la Société travaillant en recherche et développement sont liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des inventions développées à la Société.

Malgré toutes les précautions prises, les droits de propriété intellectuelle de la Société sont, comme ceux de toute société, susceptibles d'être contestés devant les offices ou tribunaux compétents (toute contestation pouvant conduire au maintien, à la limitation, au rejet ou à l'invalidation d'un titre), violés ou contournés et donc pourraient s'avérer insuffisants pour permettre à la Société de conserver un monopole exclusif sur une invention donnée. Ainsi, la Société ne peut garantir de manière certaine que la portée de protection offerte par ses brevets sera suffisante pour la protéger contre ses concurrents. Par ailleurs, les accords de confidentialité peuvent être violés et la Société pourrait ne pas recevoir des dommages et intérêts adéquats pour une telle violation.

Pour en savoir plus, se référer à la section 3.4.2 relative aux facteurs de risque : la Société ne peut garantir de manière certaine que la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents.

A la date d'enregistrement du document universel, la Société détient :

(i) s'agissant de MaaT013 : 2 brevets délivrés en Europe, 3 brevets délivrés aux Etats-Unis, et environ 32 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays ;

(ii) s'agissant de MaaT033 : 4 brevets délivrés en Europe, 5 brevets délivrés aux Etats-Unis, et environ 53 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays ; et

(iii) s'agissant de MaaT034 : 3 brevets délivrés en Europe, 5 brevets délivrés aux Etats-Unis, et environ 53 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays.

MaaT013 (38 brevets et demandes de brevets au 28 mars 2023)

S'agissant de MaaT013, à la date d'enregistrement du document universel, la Société détient 3 brevets délivrés en France, 2 brevets délivrés en Europe, 3 brevets délivrés aux Etats-Unis, et environ 30 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays, dont 8 brevets délivrés (3 en Australie, 2 au Japon, 1 en Chine et 2 en Israël). Sans tenir compte d'une éventuelle extension de leur durée de validité, ces brevets arriveront à échéance entre avril 2036 et juillet 2039 à condition d'être maintenus en vigueur. Concernant les demandes de brevets non encore délivrées, environ 22 demandes sont en cours d'examen dans une dizaine de pays dont l'Europe, les Etats-Unis, le Brésil, le Canada, l'Israël, la Corée, le Mexique, la Russie, le Japon, la Chine et l'Australie. Les brevets et demandes de brevets en question se rapportent aux procédés de fabrication et d'utilisation de MaaT013.

MaaT013 est couvert par 4 familles des brevets : MP01, MP02, MP06 et MP08. Ces familles de brevets couvrent toute la chaîne de valeur de MaaT013 de la façon suivante :

- La famille de brevets MP01 protège la collecte de selles, leur traitement avec le diluant de la Société, ainsi que leur congélation et leur formulation.
- La famille de brevets MP02 couvre le dispositif de collecte et sa méthode d'utilisation permettant de garder les échantillons de selles en anaérobiose.
- La famille de brevets MP06 couvre le procédé de la Société de pooling de selles issues de donneurs différents. Les critères de sélection des donneurs sont aussi précisés. Elle couvre aussi les formulations obtenues et leur utilisation dans le traitement de la GvHD.
- La famille de brevets MP08 couvre la prévention et/ou réduction de l'inflammation induite par les traitements anti-cancéreux notamment chez des patients atteints de cancers liquides.

MaaT033 (61 brevets et demandes de brevets au 28 mars 2023)

S'agissant de MaaT033, à la date d'enregistrement du document universel, la Société détient 4 brevets délivrés en France, 4 brevets délivrés en Europe, 5 brevets délivrés aux Etats-Unis, et 50 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays, dont 17 brevets délivrés (5 en Australie, 3 au Japon, 3 en Chine, 4 en Israël, 1 au Canada et 1 en Corée du Sud). Sans tenir compte d'une éventuelle extension de leur durée de validité, ces brevets arriveront à échéance entre avril 2036 et juillet 2039 à condition d'être maintenus en vigueur. Concernant les demandes de brevets non encore délivrées, environ 32 demandes sont en cours d'examen dans une dizaine de pays dont l'Europe, les Etats-Unis, le Brésil, le Canada, l'Israël, la Corée, le Mexique, la Russie, le Japon, la Chine et l'Australie. Les brevets et demandes de brevets en question se rapportent aux procédés de fabrication et d'utilisation de MaaT033.

MaaT033 est couvert par 7 familles des brevets : MP01, MP02, MP03, MP05, MP06, MP08 et MP10. Ces familles de brevets couvrent toute la chaîne de valeur de MaaT033 de la façon suivante :

- La famille de brevets MP01 protège la collecte de selles, leur traitement avec le diluant de la Société, leur congélation et leur formulation.
- La famille de brevets MP02 couvre le dispositif de collecte et sa méthode d'utilisation permettant de garder les échantillons de selles en anaérobiose.
- La famille de brevets MP03 protège la collecte de selles et leur traitement avec le diluant de la Société en vue d'une lyophilisation.
- La famille de brevets MP05 couvre une formulation orale sous forme d'une capsule enrobée avec un polymère sensible au pH permettant une libération contrôlée du contenu dans la région iléo-colique (pH > 6.8).
- La famille de brevets MP06 couvre le procédé de la Société de pooling de selles issues de donneurs différents. Les critères de sélection des donneurs sont aussi précisés. Elle couvre aussi les formulations obtenues et leur utilisation dans le traitement de la GvHD.
- La famille de brevets MP08 couvre la prévention et/ou réduction de l'inflammation induite par les traitements anti-cancéreux notamment chez des patients atteints de cancers liquides.
- La famille de brevets MP10 couvre la prévention de la GvHD, la composition FMT étant administrée avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

MaaT034 (57 brevets et demandes de brevets au 28 mars 2023)

S'agissant de MaaT034, à la date d'enregistrement du document universel, la Société détient 3 brevets délivrés en France, 4 brevets délivrés en Europe, 5 brevets délivrés aux Etats-Unis, et 52 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays, dont 15 brevets délivrés (4 en Australie, 3 au Japon, 3 en Chine, 3 en Israël, 1 au Canada et 1 en Corée du Sud). Sans tenir compte d'une éventuelle extension de leur durée de validité, ces brevets arriveront à échéance entre avril 2036 et novembre 2042 à condition d'être maintenus en vigueur. Concernant les demandes de brevets non encore délivrées, environ 32 demandes de brevets sont en cours d'examen dans une dizaine de pays dont l'Europe, les Etats-Unis, le Brésil, le Canada, l'Israël, la Corée, le Mexique, la Russie, le Japon, la Chine et l'Australie. Enfin, 2 demandes de brevets ne sont pas encore entrées en phases régionales/nationales. Les brevets et demandes de brevets en question se rapportent aux procédés de fabrication et d'utilisation de MaaT034.

MaaT034 est couvert par 9 familles des brevets : MP01, MP02, MP03, MP05, MP06, MP08, MP14, MP15 et MP16. Ces familles de brevets couvrent toute la chaîne de valeur de MaaT034 de la façon suivante :

- La famille de brevets MP01 protège la collecte de selles, leur traitement avec le diluant de la Société, leur congélation et leur formulation.
- La famille de brevets MP02 couvre le dispositif de collecte et sa méthode d'utilisation permettant de garder les échantillons de selles en anaérobiose.
- La famille de brevets MP03 couvre la collecte de selles et leur traitement avec le diluant de la Société en vue d'une lyophilisation.
- La famille de brevets MP05 couvre une formulation orale sous forme d'une capsule enrobée avec un polymère sensible au pH permettant une libération contrôlée du contenu dans la région iléo-colique (pH > 6.8).
- La famille de brevets MP06 couvre le procédé de la Société de pooling de selles issues de donneurs différents. Les critères de sélection des donneurs sont aussi précisés. Elle couvre aussi les formulations obtenues et leur utilisation dans le traitement de la GvHD.
- La famille de brevets MP08 couvre la prévention et/ou réduction de l'inflammation induite par les traitements anti-cancéreux notamment chez des patients atteints de cancers liquides.
- La famille de brevets MP14 protège le procédé de la Société de biofermentation d'échantillons de selles et les compositions issues de celui-ci.
- La famille de brevets MP15 couvre l'outil in silico de la Société permettant de prédire notamment la composition en microorganismes et le type de fonctions métaboliques au sein d'une composition résultant du pooling d'échantillons de selles issus de différents donneurs.
- La famille de brevets MP16 couvre l'outil in silico de la Société permettant de sélectionner les échantillons microbiens à utiliser dans un procédé de biofermentation afin d'obtenir une composition ayant les caractéristiques souhaitées en termes de taxons et de fonctions métaboliques notamment.

Le portefeuille de brevets de la Société à la date d'enregistrement du document universel est présenté plus en détail en section5.4.2– Brevets et Licences ci-après.

La Société possède par ailleurs du savoir-faire secret protégeant différents aspects de ses activités. Il est identifié, formalisé et répertorié au sein de l'entreprise selon un processus continu. Il couvre le screening des donneurs, le traitement des échantillons, les activités précliniques et cliniques, la cultivation des écosystèmes, l'élaboration des produits finaux et tous les outils d'analyse développés au sein de la plateforme de bio-informatique GutPrint®. Pour chaque innovation majeure, un formulaire d'invention est rédigé par les inventeurs. L'importance de cette innovation pour l'entreprise ou pour le domaine du microbiote en général, ainsi que sa visibilité de l'extérieur de l'entreprise sont évalués afin de décider s'il y aura dépôt de brevet ultérieurement ou non. Tout ce qui n'est pas breveté est alors gardé en tant que savoir-faire secret. De plus, en tant que pionnier du domaine du microbiote, la Société a développé un réseau important au sein des hôpitaux et cliniques, ainsi qu'auprès de laboratoires académiques et CRO/CDMOs en France et à l'international. Au sein de la Société, le savoir-faire fait donc l'objet d'un management, au même titre que les brevets ou les marques.

5.4.2 Brevets et licences

5.4.2.1 Politique d'innovation

Les activités de recherche et développement sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis sa création, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de recherche et développement permettant à la Société de disposer d'une technologie innovante s'appuyant sur une plateforme bio-informatique puissante, d'une équipe de chercheurs et de techniciens qualifiés aussi bien pour la recherche de nouvelles compositions pharmaceutiques que pour la conduite d'essais cliniques. Depuis ses débuts, la Société a focalisé ses efforts en oncologie. L'hémato-oncologie a été la première piste investiguée, puis rapidement, la Société a investi le domaine de l'immuno-oncologie.

Les indications ciblées par les programmes de recherche sont sélectionnées car elles sont à fort besoin médical et qu'une population de patients bien définie pourrait en bénéficier. La Société bénéficie par ailleurs d'une « *Orphan Drug Designation* » pour son produit en développement, MaaT013, aux Etats-Unis, accordée le 28 février 2018, et en Europe, accordée le 11 octobre 2018.

Ainsi, grâce à sa plateforme, ses équipes et sa stratégie ciblée, la Société a rapidement construit un portefeuille de projets cliniques (MaaT013 et MaaT033) et préclinique (MaaT034), et établi un partenariat de recherche clé avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) et l'Institut Gustave-Roussy (IGR) pour son essai randomisé contrôlé (ERC – RCT en anglais) de Phase II dans le traitement du mélanome.

En complément de ses équipes de R&D, la Société s'est donc entourée d'experts scientifiques et a mis en place des collaborations académiques et industrielles lui apportant des compétences complémentaires, assurant ainsi l'avancement rapide de ses projets.

5.4.2.2 Brevets et demandes de brevet

La gestion de l'ensemble du portefeuille de brevets et de marques, de demandes de brevets et de marques, et des autres questions liées à la propriété intellectuelle est confiée, au sein de la Société, au Responsable de la Propriété Industrielle qui s'appuie sur les conseils d'un cabinet externe parisien de renom.

Dans la plupart des pays, les demandes de brevets ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité la plus ancienne revendiquée.

La durée de validité des brevets dépend de la législation nationale applicable aux brevets dans les pays dans lesquels ils sont déposés/obtenus. Dans les pays dans lesquels la Société entend déposer des brevets pour protéger ses inventions, la durée de validité des brevets est en principe de 20 ans à compter de leur date de dépôt.

En outre, dans certains pays, un certificat complémentaire de protection peut être accordé après l'expiration du brevet, sous certaines conditions, pour des brevets protégeant un médicament afin de compenser la perte de durée d'exploitation du brevet liée aux délais réglementaires nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce médicament. La Société prévoit de déposer des requêtes en délivrance de tels certificats complémentaires de protection, le cas échéant, pour étendre la durée de validité de ses brevets relatifs à des médicaments. Toutefois, la Société ne peut garantir que les autorités compétentes délivreront de tels certificats complémentaires de protection et, en cas de délivrance, la durée de ces certificats.

De plus, aux États-Unis notamment, la durée de validité d'un brevet peut être prolongée pour tenir compte des éventuels retards d'ordre administratif de l'office américain des brevets (*United States Patent and Trademark Office*).

Il est également possible qu'un brevet soit révoqué après délivrance ou volontairement abandonné.

Dans certains pays, il est possible de contester la validité d'un brevet, et ce brevet peut, par conséquent, être révoqué ou sa portée peut s'en trouver fortement limitée. Durant la procédure de délivrance, il est également possible, selon les offices, de déposer des observations de tiers (anonymes ou non) pour contester la brevetabilité d'une demande de brevet. A ce jour, aucune des demandes de brevets ou brevets de la Société n'a fait l'objet d'observations de tiers ou d'une procédure d'opposition. Concernant les droits des tiers identifiés comme étant proches des activités de la Société, plusieurs brevets délivrés ont été identifiés aux Etats-Unis. Ceux-ci ont fait l'objet d'une analyse qui ont considéré ces derniers comme étant invalidables.

La couverture géographique des différentes familles de brevet de la Société est judicieusement choisie en fonction de l'importance de l'invention et du marché. Ainsi, pour les demandes de brevets les plus importantes et pour lesquelles les entrées en phases régionales/nationales dans les pays désignés dans la demande internationale dite PCT (*Patent Cooperation Treaty*) ont été effectuées, cette couverture comprenant au minimum l'Europe, les États-Unis, le Japon, l'Australie, le Canada, la Chine et Israël.

La législation de certains pays étrangers ne permet pas de protéger les droits de propriété intellectuelle de la même manière que la législation en Europe et aux États-Unis. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier dans les pays en voie de développement, ne sont pas toujours propices à la protection des inventions par brevets ni aux autres droits de propriété intellectuelle, en particulier celles et ceux liés aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour la Société d'empêcher la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le contournement de ses autres droits de propriété intellectuelle dans ces pays.

A la date d'enregistrement du document universel, la Société détient 12 familles de brevets en son nom propre, avec ou sans co-déposants, et 2 familles en in-licensing (licences auprès de la SATT Lutech, d'INRAE Transfert et de l'APHP). Ce portefeuille représente plus de 80 brevets et demandes de brevets en Europe, aux États-Unis et dans d'autres juridictions dont (i) s'agissant de MaaT013, environ 38 brevets et demandes de brevet, (ii) s'agissant de MaaT033, environ 63 brevets et demandes de brevet, et (iii) s'agissant de MaaT034, environ 56 brevets et demandes de brevet. La Société ne peut avoir la certitude qu'une demande de brevet particulière donnera lieu à la délivrance d'un brevet dans une juridiction donnée ni, si un brevet est délivré, que sa portée sera suffisante pour conférer à la Société un avantage compétitif.

A la connaissance de la Société et à la date d'enregistrement du document universel, aucun de ces brevets n'a fait l'objet d'une quelconque contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers.

Le portefeuille de brevets de la Société est détaillé dans le tableau ci-après. Les brevets sont présentés par date de dépôt.

Technologie / Produit (*)	Famille – Titre du brevet	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Procédé de préparation de selles sans lyophilisation (MP01) En copropriété avec INRAE (voir section 20.1.1)	Method for preparing a fecal microbiota sample	*24/04/2015 22/04/2016 **04/02/2021	*24/04/2035 22/04/2036	<u>Délivrés :</u> France (*n°1553716), Europe[30] (n°16723433.5), USA (n°15/568838), Japon (n°2018-506488), Chine (n°201680023630.8), Australie (n°2016252209), Israël (n°255100) <u>En cours d'examen :</u> USA (demande divisionnaire ; **n°17/167573), , Canada (n°2983192)
Dispositif de collecte de selles (MP02) En copropriété avec INRAE (voir section 20.1.1)	Microorganism sampling method, microorganism sampling device and sampling kit comprising such a sampling device	*24/04/2015 22/04/2016 **27/04/2021	*24/04/2035 22/04/2036	<u>Délivrés :</u> France (*n°1553721), Europe[31] (n°16722301.5), USA (n°15/568932), Japon (n°2018-506489), Australie (n°2016252212), Israël (n°255102) <u>En cours d'examen :</u> USA (continuation in part ; **n°17/241489), Chine (n°201680023771.X), Canada (n°2983194)
Procédé de préparation de selles avec lyophilisation (MP03)	Method of lyophilization of a sample of faecal microbiota	19/12/2016	19/12/2036	<u>Délivrés :</u>

[30] Validé dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Suède et Suisse

[31] Validé dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Suède et Suisse

En copropriété avec INRAE (voir section 20.1.1)				Europe[32] (n° 16826115.4), USA (n° 16/063419), Israël (n° 259888), Japon (n° 2018-531198), Australie (n°2016370600), Chine (n°201680073680.7) Canada (n°3007289), Corée du Sud (n°10-2018-7020068)
Procédé de préparation de selles avec lyophilisation et composition (MP11) Sous Licence (voir section 20.1.3)	Lyophilized composition for preserving microbiota in its ecosystem	*18/12/2015 16/12/2016	*18/12/2035 16/12/2036	<u>Délivrés :</u> France (*n° 1562836), Europe[33] (n° 16812752.0), USA (n° 16/062302), Japon (n° 2018-531508), Chine (n° 201680073438.X), Canada (n° 3008315), Corée du Sud (n° 10-2018-7018184) <u>En cours d'examen :</u> Israël (n° 260017), Australie (n° 2016374580),
Prévention de la GvHD (MP10) Sous Licence (voir section 20.1.2)	Fecal microbiota for treating patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant	*26/01/2017 26/01/2018	*26/01/2037 26/01/2038	<u>Délivré :</u> France (*n° 1750629), Europe[34] (n° 18702952.5), Israël (n° 268237), Australie (n° 2018212530) <u>En cours d'examen :</u> Japon (n° 2019-540408), Chine (n° 201880008477.0), Canada (n° 3051807), Corée du Sud (n° 10-2019-7024970)

[32] Validé dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Suède et Suisse.

[33] Validé dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Hongrie et Pologne.

[34] Validé dans les pays suivants : Autriche, Belgique, Suisse, Liechtenstein, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Royaume-Uni, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Suède, Albanie, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Estonie, Grèce, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Roumanie, Serbie, Slovénie, Slovaquie et Turquie

Capsule pour formulation orale (MP05) En copropriété avec Biocodex (voir section 20.1.6)	Pharmaceutical oral formulation comprising bacteria	16/11/2018	16/11/2038	<u>Délivré :</u> USA (n° 16/763461), Chine (n° 201880074056.8) <u>En cours d'examen :</u> Europe (n° 18803675.0), Japon (n° 2020-526531), Israël (n° 273740), Australie (n° 2018367230), Canada (n° 3079627), Corée du Sud (n° 10-2020-7016921)
Procédé de préparation de selles provenant de plusieurs donneurs (MP06)	Stool collection method and sample preparation method for transplanting fecal microbiota	*09/03/2018 08/03/2019	*09/03/2038 08/03/2039	<u>Délivré :</u> France (*n° 1852084), USA (n° 16/979077), Australie (n° 2019229721) <u>En cours d'examen :</u> Europe (n° 19713110.5), Japon (n° 2020-546950), Israël (n° 276969), Chine (n° 201980018083.8), Canada (n° 3091626), Corée du Sud (n° 10-2020-7028567)
Méthode analytique (MP07) En copropriété avec Bioaster (voir section 20.1.7)	Method for detecting bacteria according to the gram signal thereof in a complex sample	*18/06/2018 13/06/2019	*18/06/2038 13/06/2039	<u>Délivré :</u> Europe[35] (n° 19737863.1), France (*n° 1855350) <u>En cours d'examen :</u> USA (n° 17/253613), Japon (n° 2020-570110)
Composition microbienne et utilisation dans la réduction de	Fecal microbiota composition, for use in	19/07/2019	19/07/2039	<u>En cours d'examen :</u>

[35] Validé dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni.

l'inflammation induite par traitement anti-cancéreux (MP08)	reducing treatment-induced inflammation			Europe (n° 19745077.8), USA (n° 17/261532), Japon (n° 2021-502751), Israël (n° 279282), Chine (n° 201980047146.2), Australie (n° 2019304530), Canada (n° 3102488), Corée du Sud (n° 10-2021-7001360), Brésil (n° BR 11 2021 000975 2), Mexique (n° MX/a/2021/000719), Russie (n° 2021103569)
Dispositif de lyophilisation (MP09)	Lyophilisation container	*27/09/2018 24/09/2019	*27/09/2038 24/09/2039	Délivré : France (*n° 1858895) En cours d'examen : Europe (n° 19794609.8), USA (n° 17/279532), Japon (n° 2021-516989), Chine (n° 201980063363.0), Canada (n° 3112517)
Méthode de prédiction de la réponse à un traitement FMT chez un patient atteint de GvHD (MP13)	FMT performance prediction test to guide and optimize therapeutic management of GVHD patients	17/04/2020	17/04/2040	Procédure internationale (n° PCT/EP2021/059993)
Procédé de biofermentation (MP14) En copropriété avec UCA et INRAE (voir section 20.1.4)	Method of expanding a complex community of microorganisms	23/12/2020	23/12/2040	Demande non publiée : Europe (n°20306685.7)
Méthode bio-informatique (MP15)	Method of predicting and then producing a mix of microbiota samples	06/05/2021	06/05/2041	Demande non publiée : Europe (n°21172578.3)
Méthode bio-informatique (MP16)	Method of choosing starting material for biofermentation based on a final target profile	08/11/2022	08/11/2042	Demande non publiée : Europe (n°22206259.8)

5.4.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence

5.4.3.1 Contrats de collaboration et de recherches

A la date du Document d'enregistrement, la Société a notamment conclu un contrat de consortium avec option de licence exclusive avec l'APHP, l'INRAE et l'Institut Gustave Roussy en date du 22 juillet 2021 pour la durée du projet de recherche interventionnelle PICASSO. Il prendra fin au plus tard le 31 janvier 2027.

Pour plus d'information sur ce contrat et sur les autres contrats de collaboration et de recherche importants de la Société, se référer au Chapitre 20.

5.4.3.2 Contrats de licence

A la date du Document d'enregistrement, la Société dispose de 2 contrats de in-licensing. Le premier, signé avec la SATT Lutech, concerne l'exploitation du brevet MP10 protégeant la prévention de la GvHD. Le second, signé avec INRA Transfert et l'APHP, relatif à l'exploitation du brevet MP11, a trait à une méthode de traitement de selles et aux compositions en dérivant.

La Société n'a par ailleurs concédé aucun contrat de licence sur ses brevets à un tiers (out-licensing).

5.4.3.3 Autres éléments de propriété intellectuelle

A la date d'enregistrement du document universel, la Société est titulaire des marques suivantes :

- la marque française verbale MaaT Pharma n°144138392 déposée le 2 décembre 2014 en classes 41 et 42 (enregistrée le 9 octobre 2015)* ;
- la marque verbale communautaire MaaT Pharma n° 14189518 déposée le 1er juin 2015 en classes 9, 41 et 42 (enregistrée le 8 avril 2016) ;
- la marque coréenne verbale MaaT Pharma n° 40-2018-0093551 déposée le 9 juillet 2018 en classes 10, 42 et 44 (enregistrée le 26 avril 2019) ;
- la marque verbale MaaT Pharma au Royaume-Uni n°UK00914189518 déposée le 1er juin 2015 en classes 9, 41 et 42 (enregistrée le 8 avril 2016) ;
- la marque française semi-figurative MaaT n°154210230 déposée le 16 septembre 2015 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 8 janvier 2016) ;
- la marque semi-figurative communautaire MaaT n° 014564661 déposée le 16 septembre 2015 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 2 février 2016) ;
- la marque coréenne semi-figurative MaaT n° 40-2018-0093552 déposée le 9 juillet 2018 en classes 05, 42 et 44 (enregistrée le 20 août 2019) ;
- la marque semi-figurative MaaT au Royaume-Uni n°UK00914564661 déposée le 16 septembre 2015 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 2 février 2016) ;
- la marque internationale semi-figurative MaaT n° 1624993 déposée et enregistrée le 28 septembre 2021 en classes 05 et 42 désignant le Canada, la Suisse (octroi le 23 septembre 2022), la Chine (octroi le 4 mars 2022), Israël, le Japon et les USA ;
- la marque française semi-figurative GutPrint n°164306319 déposée le 11 octobre 2016 en classes 42 et 44 (enregistrée le 3 février 2017) ;
- la marque semi-figurative communautaire GutPrint n° 015968787 déposée le 25 octobre 2016 en classes 42 et 44 (enregistrée le 30 mars 2017) ;
- la marque internationale semi-figurative GutPrint n° 1349753 déposée et enregistrée le 28 mars 2017 en classes 42 et 44 désignant la Suisse, la Chine et les USA (octroi accordé dans tous ces pays) ; une désignation postérieure au Canada, en Corée du Sud, au Japon et en Israël (octroi définitif le 4 avril 2022) a été enregistrée le 5 août 2021 ;
- la marque semi-figurative GutPrint au Royaume-Uni n° UK00915968787 déposée le 25 octobre 2016 en classes 42 et 44 (enregistrée le 30 mars 2017) ;

- la marque française semi-figurative gut RePrint n°164306335 déposée le 11 octobre 2016 en classes 05 et 10 (enregistrée le 3 février 2017) ;
- la marque semi-figurative communautaire gut RePrint n° 015968811 déposée le 25 octobre 2016 en classes 05 et 10 (enregistrée le 3 avril 2017) ;
- la marque internationale semi-figurative gut RePrint n° 1354479 déposée et enregistrée le 28 mars 2017 en classes 05 et 10 désignant la Suisse, la Chine et les USA (octroi accordé dans tous ces pays sauf en Chine pour la classe 10) ;
- la marque chinoise semi-figurative gut RePrint n°40362252 déposée le 15 août 2019 en classe 10 (enregistrée le 14 novembre 2020) ;
- la marque semi-figurative gut RePrint au Royaume-Uni n° UK00915968811 déposée le 25 octobre 2016 en classes 05 et 10 (enregistrée le 3 avril 2017) ;
- la marque française semi-figurative M n°164240117 déposée le 13 janvier 2016 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 6 mai 2016) ;
- la marque semi-figurative communautaire M n° 014997514 déposée le 13 janvier 2016 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 3 avril 2017) ;
- la marque internationale semi-figurative M n° 1321542 déposée et enregistrée le 13 juillet 2016 en classes 05, 41 et 42 désignant la Suisse, le Japon et les USA (octroi accordé dans tous ces pays) ;
- la marque canadienne semi-figurative M n°1790980 déposée le 12 juillet 2016 en classe 05, 41 et 42 (enregistrée le 27 septembre 2018) ;
- la marque semi-figurative M au Royaume-Uni n° UK00914997514 déposée le 13 janvier 2016 en classes 05, 41 et 42 (enregistrée le 31 mai 2016).
- la marque française verbale BUTYCORE n°4794558 déposée le 25 août 2021 en classes 05 et 42, enregistrée le 17 décembre 2021.
- la marque internationale verbale BUTYCORE n°4794558 déposée et enregistrée le 18 février 2022 en classes 5 et 42, revendiquant la priorité de la demande française, désignant le Canada, la Chine, la Coree du Sud, Israel, le Japon, le Royaume-Uni, la Suisse, l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amerique.
-

*A la suite de deux procédures d'opposition formées à l'encontre des demandes de marque française n° 4 138 392 et de l'Union européenne n° 14 189 518 par la société A&D Gruppo Alimentare & Dietetico sur le fondement d'une de ses marques semi-figuratives antérieures, la Société n'est pas titulaire, en France et dans l'Union Européenne, de la marque verbale "MaaT Pharma" pour les produits en classe 5 (Produits pharmaceutiques et vétérinaires). A la date du Document d'Enregistrement, la Société ne peut dès lors pas utiliser la marque verbale "MaaT Pharma" sur les marchés français et européen afin d'identifier un produit pharmaceutique (et en particulier la dénomination "MaaT Pharma" ne peut être apposée sur un produit pharmaceutique).

La Société est également titulaire des noms de domaine suivants :

- maatpharma.com (depuis le 11/09/14) ;
- maat-pharma.com (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.net (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.org (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.info (depuis le 1126/09/14) ;
- maatpharma.biz (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.be (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.ch (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.co.uk (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.de (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.es (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.eu (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.fr (depuis le 11/09/14) ;
- maatpharma.it (depuis le 11/09/14) ;
- maat013.com (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.net (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.org (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.info (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.fr (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.eu (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.be (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.biz (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.ch (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.co.uk (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.de (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.es (depuis le 26/11/18) ;
- maat013.it (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.com (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.net (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.org (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.info (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.fr (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.eu (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.be (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.biz (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.ch (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.co.uk (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.de (depuis le 26/11/18) ;
- maat033.it (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.net (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.org (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.info (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.be (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.biz (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.ch (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.co.uk (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.eu (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.fr (depuis le 26/11/18) ;
- gutPrint.it (depuis le 26/11/18),
- maat-pharma.net (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.org (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.info (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.fr (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.eu (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.be (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.biz (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.de (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.es (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.it (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.com (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.net (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.org (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.info (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.fr (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.eu (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.be (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.biz (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.ch (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.de (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.es (depuis le 03/02/22) ;
- maat-013.it (depuis le 03/02/22) ;
- maat033.es (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.com (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.net (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.org (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.info (depuis le 03/02/22) ;
- maat-pharma.ch (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.fr (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.eu (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.be (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.biz (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.ch (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.de (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.es (depuis le 03/02/22) ;
- maat-033.it (depuis le 03/02/22) ;
- gutprint.es (depuis le 03/02/22) ;
- gutprint.ai (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.com (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.net (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.org (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.info (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.fr (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.eu (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.be (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.biz (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.ch (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.it (depuis le 03/02/22) ;
- gut-print.ai (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.com (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.net (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.org (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.info (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.fr (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.eu (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.be (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.biz (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.ch (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.de (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.it (depuis le 03/02/22) ;
- microbiomeecosystemtherapies.es (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.com (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.net (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.org (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.info (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.fr (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.eu (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.be (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.biz (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.ch (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.co.uk (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.de (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.it (depuis le 03/02/22) ;
- microbiome-ecosystem-therapies.es (depuis le 03/02/22).

5.4.4 Degré de dépendance à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication

Plusieurs éléments sont clés dans la stratégie de propriété industrielle de la Société. Tout d'abord, elle dépend de ses brevets fondateurs couvrant la technologie dans son ensemble. La combinaison des familles de brevets MP01, MP02, MP03 (toutes 3 issues de technologie et savoir-faire provenant de la convention de recherche et de développement avec licence avec l'Institut National de la Recherche Agronomique (« **INRA** ») et INRA Transfert, signé le 15 décembre 2014, comme décrit à la section 20.1.1), MP05 (issu de développements avec Biocodex dans le cadre du contrat de consortium, comme décrit à la section 20.1.6) MP06 (développements internes) couvrent la collecte des selles, leur transformation, leur conservation, le procédé de pooling, ainsi que la capsule pour la formulation orale. En outre, le brevet MP14 (issu de développements avec UCA et INRAE dans le cadre du contrat de collaboration comme décrit à la section 20.1.3) couvre le procédé de coculture sur lequel est basé le développement des produits MaaT03x.
Au-delà de notre portefeuille de brevets, trois partenaires sont clés dans nos procédés industriels, Biofortis, Evonik et Skyepharma. Biofortis (voir section 20.2.1) est responsable de l'exécution de services de prélèvements, d'analyses biologiques, de gestion des données et d'analyses statistiques, et de services logistiques fournis dans le processus de collecte des selles. Evonik (voir section 20.2.3) fabrique des gélules HPMC gastro-résistantes vides et assure l'approvisionnement de lots techniques et cliniques (en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication IPEC). Skyepharma (voir section 20.2.7) est responsable de la construction de l'unité de production et son fonctionnement en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, permettant à la Société de faire face aux besoins en lots cliniques dans le cadre du développement de ses produits MaaT013, MaaT033 et MaaT03x et par la suite aux lots commerciales de MaaT013 et MaaT033.

5.5 Rapport concernant la responsabilité sociétale de l'entreprise

La mission de MaaT Pharma est de développer des candidats-médicaments exploitant tout le potentiel des écosystèmes microbiens pour proposer de nouvelles options thérapeutiques aux patients atteints de cancers. Les patients sont au cœur de notre quotidien. Notre identité est profondément marquée par l'importance de notre mission, sa complexité et son caractère innovant, mission qui ne peut être menée à son terme qu'avec une équipe soudée, agile, innovante. Nos collaborateurs évoluent au cœur d'un écosystème humaniste où intelligence collective, agilité, innovation, coopération et partage sont intrinsèquement connectés. Depuis notre création, nous nous appuyons sur un réseau international d'experts du microbiote et nous nous formons continuellement pour contribuer à faire avancer la science du microbiote et développer des produits qui ouvriront de nouvelles voies thérapeutiques aux patients dans le monde.
Être le pionnier dans une industrie du microbiote jeune et prometteuse requière beaucoup d'humilité, d'autoréflexion, une forte volonté d'entreprendre pour faire évoluer l'existant et contribuer à la structuration d'une filière qui pourrait devenir demain, l'un des nouveaux piliers de traitement en oncologie. Les challenges sont présents et une entreprise innovante, comme MaaT Pharma, se mobilise chaque jour pour les relever et devenir l'un des leaders mondiaux du microbiote.

5.5.1 Message du directeur général

POLITIQUE RSE

Les patients sont notre priorité. Nous avons pour objectif de devenir la source d'excellence en matière de microbiome en fournissant aux patients des médicaments sûrs et innovants. Nous développons des produits à partir de matières biologiques durables, en optimisant l'impact du microbiome.

Nous nous engageons envers nos patients, la protection de la santé humaine, tout en respectant la protection de l'environnement, nos collaborateurs et en assurant les bonnes pratiques de gouvernance.

Pour cela, notre démarche s'articule autour des objectifs suivants :

- Innover et sensibiliser pour mieux soigner,
- Contribuer au développement des collaborateurs au sein d'un écosystème humaniste,
- Placer l'éthique et la transparence au cœur de la stratégie,
- Contrôler et mesurer notre impact sur l'environnement.

Nous nous engageons, MaaTiens, à respecter cette démarche.

Hervé Affagard,
CEO

5.5.2 Vision de MaaT Pharma

La Société est une société biopharmaceutique en stade clinique avancé, évoluant dans le microbiote, centrée sur les patients et pionnière dans la mise en place d'écosystèmes bactériens complets pour restaurer la symbiose du microbiote intestinal lorsqu'il est altéré et ainsi traiter des maladies graves. Par son activité, la Société aspire à conduire chacune de ses actions dans un cadre de Responsabilité Sociétale de l'Entreprise (RSE).

Placer le patient au cœur de ses priorités, faire preuve d'éthique et de respect constituent le socle de la démarche responsable de la Société. Ainsi, la Société s'engage à former ses collaborateurs et à leur proposer un cadre de travail sain afin qu'ils continuent de former une équipe motivée et engagée pour le succès de la Société.

La Société investit de manière soutenue en recherche et développement pour répondre aux enjeux de santé publique et proposer des réponses thérapeutiques innovantes et radicales notamment dans le domaine du microbiote et du cancer pour développer des médicaments répondant à un fort besoin médical. En conséquence, ses activités actuelles se concentrent dans la recherche et le développement ainsi que la production pour les essais cliniques. Elles se développent en collaboration étroite avec les professionnels de santé, en particulier médecins et pharmaciens, dont les attentes guident les évolutions.

5.5.3 Informations sociales, sociétales et environnementales : modèle d'affaire de MaaT Pharma

5.5.3.1 Nos ressources en 2022

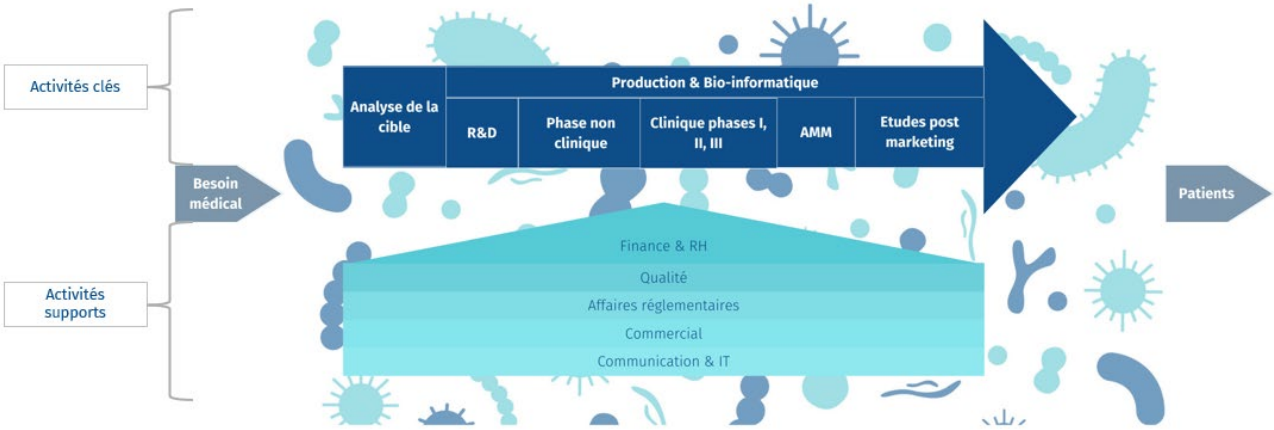
Economiques		
Capitaux propres 26,8 M€	Trésorerie (au 31/12) 35,2M€	Emprunts et dettes financières 11,4M€
291 fournisseurs utilisés en 2022 dans 13 pays, soit 96% en Europe (82% en France)	47 demandes d'Early Access Programme (EAP) dans 5 pays européens	

Humaines		
Effectif total : 51 au 31/12/22	19 doctorants parmi les salariés soit 37% des effectifs, dont 3 doctorants en bio-informatique	Conseil scientifique composé de 6 Docteurs en médecine et 4 Professeurs

Opérationnelle		
Partenariats : SATT LUTECH, INRAE, AP-HP, Institut Gustave ROUSSY, Skyepharma, Biocodex, Tous en Selle contre la SLA (TECS)	14 familles de brevets	Mise en place d'un ERP pour accompagner la croissance de l'entreprise, couvrant les stocks, les achats et la comptabilité générale
Nombre de projets d'analyse gutPrint®: 135 soit une augmentation de 44% par rapport à l'an passé	Nombre d'échantillons analysés par gutPrint®: 5 540 soit +73% par rapport à 2021	Nombre d'outils bio-informatiques propriétaires : 12

Environnementales		
Bilan Climat Express 2022: 1959tCO2e	42,6km, distance moyenne parcourue par les selles entre l'émission et la production	Matière première : selles de donneurs sains (produits renouvelables). Packaging des produits : composants plastiques (non renouvelables)

5.5.3.2 Notre modèle d'affaires



MaaT Pharma développe des candidats médicaments innovants issus d'écosystèmes bactériens complets (Microbiome Ecosystem Therapies, ou MET). La Société a bâti un portefeuille de candidats médicaments, dont certains sont à un stade de développement clinique avancé (MaaT013 et MaaT033), ayant pour objectif d'adresser différentes aires thérapeutiques et répondant à des besoins médicaux insatisfaits importants. Les produits développés par la Société ont pour objectif principal la restauration de la symbiose entre le microbiote intestinal du patient et son système immunitaire afin de corriger les fonctions associées aux réponses immunitaires et à la tolérance.

L'activité bio-informatique gutPrint® regroupe et traite les données (à la fois du microbiote et de l'hôte) recueillies auprès des patients, des donneurs sains et dans la littérature de manière à :
Comprendre chaque état pathologique et développer les connaissances dans de nouvelles indications
Identifier les biomarqueurs de la maladie et/ou la réponse au traitement
Concevoir la signature écosystémique la plus pertinente pour traiter la maladie (en restaurant le microbiote et/ou en le modulant afin d'améliorer la réponse aux traitements existants)

- Définir les profils des produits cibles et les affiner
- Analyser l'impact des médicaments de MaaT Pharma sur l'état de la symbiose (microbiote et système immunitaire) et sur des résultats cliniquement pertinents
- Surveiller et modéliser le développement et la fabrication de médicaments par informatique ("in silico"), et notamment parvenir à une caractérisation et un contrôle qualité exceptionnels des produits tout au long de la fabrication de nos produits fermentés et dérivés de donneurs.
- Générer de nouvelles données qui permettront à MaaT Pharma d'accroître ses connaissances exclusives sur la symbiose et la dysbiose du microbiote et du système immunitaire.

5.5.3.3 Nos réalisations en 2022

Economiques
47 demandes d'EAP (Early Access Program) dans 5 pays européens

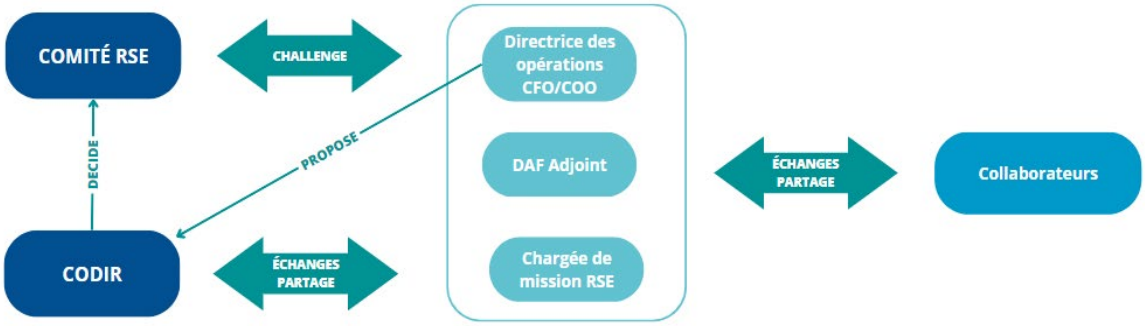
Humaines		
2 évolutions internes	Embauche de 5 personnes de moins de 30 ans en CDI	Taux d'accomplissement du plan de formation : 77%

Opérationnelle		
Chiffre d'affaires : 1,430k€ 12 ODD adressés directement	108 communications et interventions publiques de MaaT Pharma	1 brevet déposé en 2022

Environnementales		
Consommation d'énergie par salarié au siège social : 342kWh Premier bilan carbone	Rendement de production : 74,7%	1,9 tonnes de DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux)

5.5.4 Informations sociales, sociétales et environnementales : Gouvernance RSE

MaaT Pharma a inscrit pour la première fois le sujet de la Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE) dans ses orientations stratégiques au cours de l'année 2022. Il est piloté actuellement de la façon suivante.



MaaT Pharma a confié à une personne, diplômée de l'IET (École de l'Intelligence Écologique et de la Transition), en Management de la stratégie Commerciale et Marketing, une mission à temps plein, sur 6 mois, à compter d'octobre 2022. Cette personne est spécialisée RSE, avec une expérience précédente en QHSE (groupe agro-alimentaire), et en RSE (société dans l'énergie autonome).
Les objectifs principaux de sa mission ont été de réaliser un état des lieux de la situation de MaaT Pharma (avec la réalisation d'un premier bilan carbone flash) et de contribuer à l'élaboration d'une feuille de route, ainsi qu'à la définition d'indicateurs (identification, collecte de données, …). En parallèle de ces actions, une communication interne autour du projet, à travers diverses actions de sensibilisation des collaborateurs, a été mise en place.
Cette chargée de mission est rattachée à la Directrice adjointe administrative et financière qui a elle-même suivi une formation de 8 jours auprès de Middlenext sur la RSE, laquelle dépend de la CFO/COO. Cette dernière a également suivi en 2022 une formation sur « Le décryptage des nouveaux reportings européens de durabilité ».
Cette équipe opérationnelle a proposé des orientations et un plan d'action au Comité de Direction (CODIR) mais également au Comité des Rémunérations et des Nominations qui avait endossé en 2022 la responsabilité du suivi de la politique RSE. Ce comité, est composé de deux membres Dorothée Burkel et Claude Bertrand. Dorothée Burkel apporte des dizaines d'années d'expérience de haut niveau en ressources humaines et en communication, au travers de son parcours : elle a participé à la transformation d'entreprises à dimension internationale dans le secteur des nouvelles technologies et de la finance. Depuis janvier 2023, un Comité RSE distinct a été créé dont Dorothée Burkel et Jean Volatier sont membres. Jean Volatier, actuellement DAF de la Société Inventiva, s'est formé à la RSE en 2010 en validant un Mastère Spécialisé Executive – Management Global RSE des Mines Paris Tech.
En 2022 le Comité s'est réuni deux fois : une première fois en juin 2022 pour établir la stratégie de mise en œuvre de le politique RSE pour cette première année et une deuxième fois en septembre pour valider l'orientation en lien avec les Objectifs du Développement Durable (ODD) et les actions à entreprendre.
La mission du Comité RSE est la suivante :

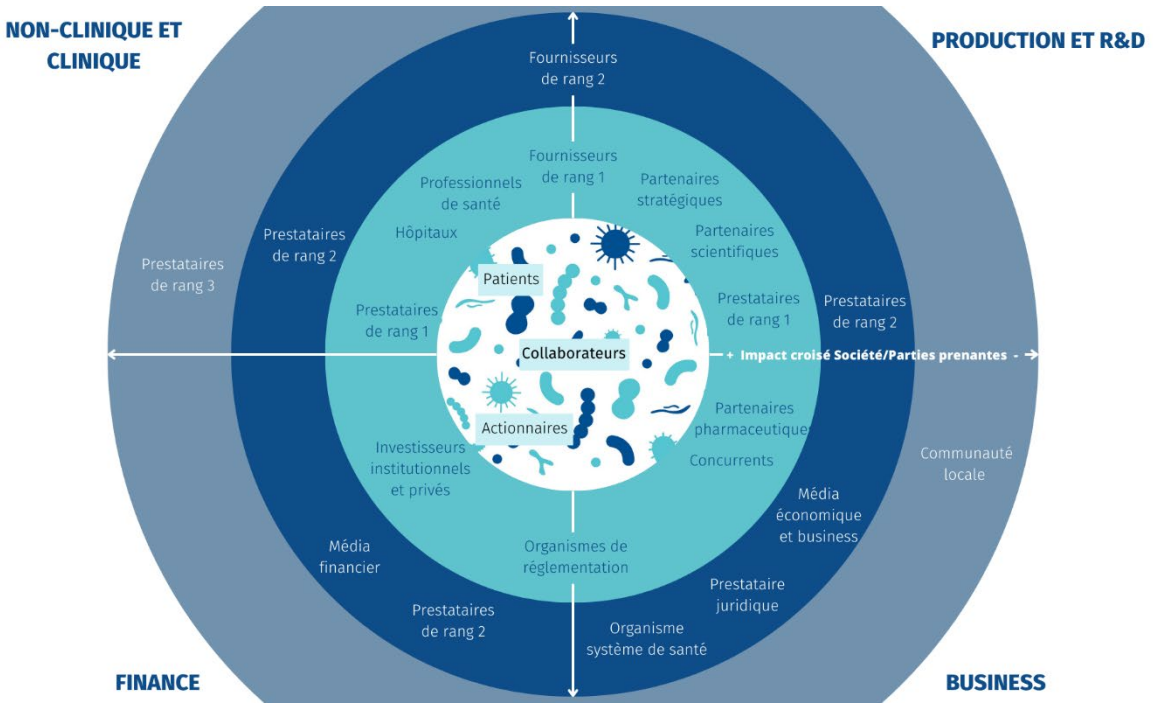
- examiner la stratégie de la Société en matière de responsabilité sociale des entreprises, suivre annuellement ses résultats et formuler des recommandations au Conseil d'Administration ;
- examiner les engagements de la Société en matière de développement durable, au regard des enjeux propres à son activité et à ses objectifs ;
- examiner les principales opportunités et les principaux risques de la Société pour l'ensemble des parties prenantes au regard des enjeux propres à sa mission et à ses activités ;
- être informé et, le cas échéant, participer à la définition de la politique générale de responsabilité sociale et en approuver le périmètre d'action ;
- veiller à la mise en œuvre et au déploiement progressif de cette politique et de ces actions ;

- informer le Conseil d'Administration sur le développement à long terme, y compris économique, du groupe à travers ses actions de responsabilité sociale d'entreprise ;
- évaluer les risques, identifier les nouvelles opportunités, prendre en compte l'impact de la politique de responsabilité sociale d'entreprise en termes de performance économique, et évaluer l'impact pour la Société.

Les travaux du Comité doivent faciliter les décisions du Conseil d'Administration en matière de développement durable, en collaboration avec les autres comités tel que le Comité d'Audit qui devra régulièrement s'assurer de la pertinence et de l'intégrité de l'information fournie au Conseil en matière de RSE. Les décisions finales reviennent au Conseil d'Administration qui en conserve la responsabilité.
En septembre 2022, le Conseil d'Administration a validé des recommandations d'orientation de la politique RSE envisagé et la feuille de route et en mars 2023 a pu prendre connaissance du bilan des actions réalisées durant l'année 2022.
En outre, en 2022, l'un des objectifs collectifs de la Société comptant pour 30% de la prime de performance était dédié à la mise en place d'un plan d'action RSE avec la définition de 3 à 5 objectifs pour les prochaines années. Ces objectifs ont été régulièrement évoqués lors des réunions mensuelles collectives, et enrichis par de nouvelles propositions des collaborateurs. Cet objectif fait également partie des objectifs du directeur général.
Cet objectif a été atteint à 100 % au 31 décembre 2022.

5.5.5 Informations sociales, sociétales et environnementales : Parties prenantes

La cartographie ci-dessous a été réalisée en interne, en coopération avec les responsables de pôle, qui ont classé les différents acteurs selon leur importance au regard de la stratégie de MaaT Pharma, des enjeux du marché et des interactions avec chacun.



Les relations avec les différentes parties prenantes seront approfondies en 2023 de façon à mieux les intégrer dans la démarche RSE de la Société.

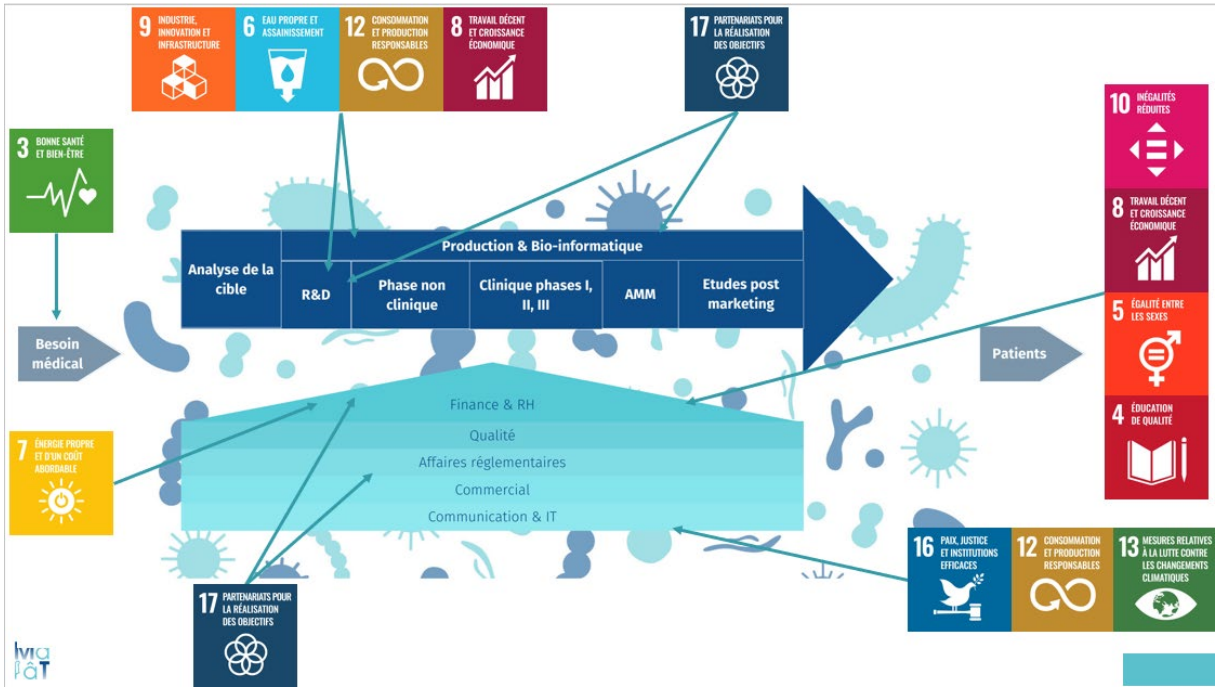
5.5.6 Informations sociales, sociétales et environnementales : Enjeux et Objectifs du Développement Durable (ODD)

Une des premières étapes de MaaT Pharma pour aborder et structurer sa politique de développement durable a consisté à identifier parmi les 17 ODD établis par les États membres des Nations unies qui sont rassemblés dans l'Agenda 2030, ceux qui correspondent à son activité : 12 ont été sélectionnés et sont présentés ci-dessous.

3. Bonne santé et bien-être
4. Education de qualité
5. Egalité entre les sexes
6. Eau propres et assainissement
7. Energie propre et d'un coût abordable
8. Travail décent et croissance économique
9. Industrie, innovation et infrastructure
10. Inégalités réduites
12. Consommation et production responsables
13. Mesures relatives à la lutte contre les changements climatiques
16. Paix, justice et institutions efficaces
17. Partenariats pour la réalisation des objectifs

5.5.6.1 Démarche pour la sélection des ODD

Au cours de deux ateliers collaboratifs, deux groupes de salariés volontaires ont défini le lien entre la chaine de valeur de MaaT Pharma et les différents ODD, en analysant les cibles (sous-objectifs).



Liens entre la chaine de valeur et les ODD sélectionnés

5.5.6.2 Analyse par ODD

ODD principale

L'ODD Bonne santé et Bien-être apparait légitimement. La cible 3.4 a été sélectionnée.

3.4 : D'ici à 2030, réduire d'un tiers, par la prévention et le traitement, le taux de mortalité prématurée due à des maladies non transmissibles et promouvoir la santé mentale et le bien-être.

MaaT Pharma développe des médicaments visant à améliorer les chances de survie des patients atteints de cancers en modulant le microbiote intestinal permettant ainsi de retrouver une symbiose patient/microbiote. Cette cible 3.4 est au cœur de la mission de MaaT Pharma.

ODD en lien avec les activités clé

6-Eau propre et assainissement

Cet ODD est rattaché à la Production et à la R&D, deux cibles sont sélectionnées :

6.3 : D'ici à 2030, améliorer la qualité de l'eau en réduisant la pollution, en éliminant l'immersion de déchets et en réduisant au minimum les émissions de produits chimiques et de matières dangereuses, en diminuant de moitié la proportion d'eaux usées non traitées et en augmentant considérablement à l'échelle mondiale le recyclage et la réutilisation sans danger de l'eau.

6.4 : D'ici à 2030, augmenter considérablement l'utilisation rationnelle des ressources en eau dans tous les secteurs et garantir la viabilité des retraits et de l'approvisionnement en eau douce afin de tenir compte de la pénurie d'eau et de réduire nettement le nombre de personnes qui souffrent du manque d'eau.

Les processus de production de biomédicaments demandent une forte consommation d'eau. Ainsi, l'usine de production en construction à Saint-Quentin-Fallavier (38) sera équipée d'un système de traitement des effluents et d'une cuve de récupération des eaux de pluie pour les sanitaires. Les équipes de production et de R&D seront aussi sensibilisées à la consommation d'eau de façon à intégrer les bonnes pratiques en matière de réduction du gaspillage à toutes les étapes du process.

8-Travail décent et croissance économique

Cet ODD correspond à la Production et à la R&D, deux cibles sont sélectionnées :

8.4 : Améliorer progressivement, jusqu'en 2030, l'efficience de l'utilisation des ressources mondiales du point de vue de la consommation comme de la production et s'attacher à ce que la croissance économique n'entraîne plus la dégradation de l'environnement, comme prévu dans le cadre décennal de programmation relatif à la consommation et à la production durable, les pays développés montrant l'exemple en la matière.

8.8 : Défendre les droits des travailleurs, promouvoir la sécurité sur le lieu de travail et assurer la protection de tous les travailleurs, y compris les migrants, en particulier les femmes, et ceux qui ont un emploi précaire.

La Société veille aux droits des travailleurs et à avoir une croissance économique responsable en quantifiant les activités de production et l'utilisation des ressources mondiales et en formant les collaborateurs dès leur arrivée dans l'entreprise.

9-Industrie, innovation et infrastructure

Cet ODD correspond à la production et à la R&D, trois cibles sont sélectionnées :

9.1 : Mettre en place une infrastructure de qualité, fiable, durable et résiliente, y compris une infrastructure régionale et transfrontière, pour favoriser le développement économique et le bien-être de l'être humain, en mettant l'accent sur un accès universel, à un coût abordable et dans des conditions d'équité.

9.4 : D'ici à 2030, moderniser l'infrastructure et adapter les industries afin de les rendre durables, par une utilisation plus rationnelle des ressources et un recours accru aux technologies et procédés industriels propres et respectueux de l'environnement, chaque pays agissant dans la mesure de ses moyens.

9.5 : Renforcer la recherche scientifique, perfectionner les capacités technologiques des secteurs industriels de tous les pays, en particulier des pays en développement, notamment en encourageant l'innovation et en augmentant considérablement le nombre de personnes travaillant dans le secteur de la recherche et du développement pour 1 million d'habitants et en accroissant les dépenses publiques et privées consacrées à la recherche et au développement d'ici à 2030.

La volonté de la Société est de respecter ces objectifs en contrôlant et réduisant la consommation d'énergie (au siège social) et d'eau (sur le site de production) et en développant de nouveaux médicaments pour soigner un nombre croissant de patients. Ainsi les dépenses en recherche et développement se sont élevées à 83% du total des dépenses d'exploitation en 2022, et ont progressé de 178% depuis 3 ans.

L'innovation et la recherche sont au cœur des métiers de MaaT Pharma.

12-Consommation et production responsable
Cet ODD correspond à la production et à la R&D, deux cibles sont sélectionnées :

12.2 : *D'ici à 2030, parvenir à une gestion durable et à une utilisation rationnelle des ressources naturelles.*
12.5 : *D'ici à 2030, réduire considérablement la production de déchets par la prévention, la réduction, le recyclage et la réutilisation.*

La société veille à avoir une production responsable pilotée à travers le bilan carbone et les rendements de production. Les enjeux environnementaux seront pris en compte dans l'industrialisation des procédés aussi bien au niveau production que dans la supply chain, du don au site de production. Les collaborateurs sont sensibilisés à la réduction de déchets avec notamment une gestion des déchets par nature au niveau du siège (poubelles de tri).

17-Partenariats pour la réalisation des objectifs
Cet ODD touche la R&D, la Production, la Bio-informatique, les Affaires réglementaires et la Communication, deux cibles sont sélectionnées :

17.6 : Renforcer l'accès à la science, à la technologie et à l'innovation et la coopération Nord-Sud et Sud-Sud et la coopération triangulaire régionale et internationale dans ces domaines et améliorer le partage des savoirs selon des modalités arrêtées d'un commun accord, notamment en coordonnant mieux les mécanismes existants, en particulier au niveau des organismes des Nations unies, et dans le cadre d'un mécanisme mondial de facilitation des technologies.
17.17 : Encourager et promouvoir les partenariats publics, les partenariats public-privé et les partenariats avec la société civile, en faisant fond sur l'expérience acquise et les stratégies de financement appliquées en la matière.

MaaT Pharma mise sur l'intelligence collective ; la Société travaille avec de nombreux experts du microbiote tant en France qu'à l'international. Les essais cliniques impliquent des hôpitaux privés comme publics, en France et en Europe. De plus, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a reconnu le bénéfice clinique de MaaT013 dans l'aGVH en autorisant son utilisation à travers une autorisation d'accès compassionnel (anciennement autorisation temporaire d'utilisation nominative ou ATU), l'objectif étant de renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique, en France mais également dans d'autres pays européens.

Enfin MaaT Pharma est un acteur central de l'association Alliance Promotion Microbiote dont l'objectif est de construire un écosystème résilient positionnant la France comme leader européen dans le développement, la production et la commercialisation d'innovations scientifiques et thérapeutiques liées au Microbiote.

ODD en lien avec les activités support
4-Education de qualité
Cet ODD correspond au service Ressources Humaines, une cible est sélectionnée :

4.4 : D'ici à 2030, augmenter considérablement le nombre de jeunes et d'adultes disposant des compétences, notamment techniques et professionnelles, nécessaires à l'emploi, à l'obtention d'un travail décent et à l'entrepreneuriat.

MaaT Pharma évolue en permanence ainsi que ses salariés. Pour suivre cette évolution, des formations technique, managériale ou de gestion de projets sont organisées annuellement. La croissance de l'entreprise depuis sa création en 2014 a généré la création de 93 emplois et l'embauche de 25 collaborateurs en 2022. Les recrutements sont de nature variée : évolution interne, alternants, stagiaires, contrats CIFRE ; un certain nombre de ces étudiants a été embauché à l'issue des formations.
Les offres d'emploi sont proposées également aux collaborateurs internes qui peuvent y postuler.

5-Égalité entre les sexes
Cet ODD correspond au service Ressources Humaines, une cible est sélectionnée :

5.5 : *Garantir la participation entière et effective des femmes et leur accès en toute égalité aux fonctions de direction à tous les niveaux de décision, dans la vie politique, économique et publique.*

Au sein du CODIR, 5 membres sur 6 sont des femmes. MaaT Pharma est une entreprise dans laquelle les femmes sont bien représentées. Notre objectif est de se rapprocher d'une égalité homme/femme au niveau des effectifs, mais sans forcer le recrutement masculin, les connaissances et compétences des candidats restant notre principal critère de sélection.

8-Travail décent et croissance économique

Cet ODD correspond aussi au service Ressources Humaines, deux cibles sont sélectionnées :

8.5 : *D'ici à 2030, parvenir au plein emploi productif et garantir à toutes les femmes et à tous les hommes, y compris les jeunes et les personnes handicapées, un travail décent et un salaire égal pour un travail de valeur égale.*

8.6 : *Réduire considérablement la proportion de jeunes non scolarisés et sans emploi ni formation.*

La formation des étudiants, l'accès à l'emploi de tous les âges, et le bien-être des collaborateurs sont des critères importants pour MaaT Pharma. La Société propose trois contrats en alternance par an et s'efforce de proposer entre 10 et 15 % du nombre total de salariés, en stage. Le service des Ressources Humaines veille sur les collaborateurs et sur les emplois à travers une politique managériale qui privilégie notamment des temps d'échange entre la Direction et les salariés.

10-Inégalités réduites

Cet ODD correspond au service Ressources Humaines, deux cibles sont sélectionnées :

10.3 : *Assurer l'égalité des chances et réduire l'inégalité des résultats, notamment en éliminant les lois, politiques et pratiques discriminatoires et en promouvant l'adoption de lois, politiques et mesures adéquates en la matière.*

10.4 : *Adopter des politiques, notamment sur les plans budgétaire, salarial et dans le domaine de la protection sociale, et parvenir progressivement à une plus grande égalité.*

L'entreprise étant en pleine croissance, des politiques ou chartes sont en cours de construction afin de garantir des pratiques éthiques et justes pour tous. L'index égalité homme/femme est déjà publié ; des indicateurs en lien avec la non-discrimination seront publiés dans nos prochains rapports RSE.

7-Énergie propre et d'un coût abordable

Cet ODD correspond au service Financier, une cible est sélectionnée :

7.2 : *D'ici à 2030, accroître nettement la part de l'énergie renouvelable dans le bouquet énergétique mondial.*

Cet ODD a été sélectionné dans l'intention de passer au fur et mesure aux énergies renouvelables avec une proportion d'énergie propre à atteindre dans la consommation d'énergie électrique des locaux.

12-Consommation et production responsable

Cet ODD correspond aux services Communication, IT et Juridique, une cible est sélectionnée :

12.8 : *D'ici à 2030, faire en sorte que toutes les personnes, partout dans le monde, aient les informations et connaissances nécessaires au développement durable et à un style de vie en harmonie avec la nature.*

Des ateliers Fresque du Climat ont été organisés pour l'ensemble des collaborateurs en plus des Ateliers de sensibilisation aux ODD. Ces actions de sensibilisation seront poursuivies.

13-Lutte contre les changements climatiques

Cet ODD correspond aux services Communication, IT et Juridique, deux cibles sont sélectionnées :

13.2 : *Incorporer des mesures relatives aux changements climatiques dans les politiques, les stratégies et la planification nationale.*

13.3 : *Améliorer l'éducation, la sensibilisation et les capacités individuelles et institutionnelles en ce qui concerne l'adaptation aux changements climatiques, l'atténuation de leurs effets et la réduction de leur impact et les systèmes d'alerte rapide.*

MaaT Pharma a réalisé son premier bilan carbone en 2021 (dans le cadre d'un accompagnement par la BPI, assisté par un cabinet) et actualisé en interne les résultats 2022 en reprenant la même méthode. La Société souhaite poursuivre la démarche en travaillant plus spécifiquement sur le scope 3 (émissions indirectes de l'entreprise, produites par la chaîne d'approvisionnement, notamment par les fournisseurs, et, en aval, les émissions liées à l'usage des produits vendus et à leur fin de vie).

16-Paix, justice et institution efficace

Cet ODD correspond aux services Communication, IT et Juridique, trois cibles sont sélectionnées :

16.6 : *Mettre en place des institutions efficaces, responsables et transparentes à tous les niveaux.*

16.7 : *Faire en sorte que le dynamisme, l'ouverture, la participation et la représentation à tous les niveaux caractérisent la prise de décisions.*

16.10 : *Garantir l'accès public à l'information et protéger les libertés fondamentales, conformément à la législation nationale et aux accords internationaux.*

Cet ODD est une ligne directrice dans la gouvernance de l'entreprise. MaaT Pharma souhaite être le plus transparent possible avec ses collaborateurs et ses parties prenantes. Des actions internes sont mises en place afin de faciliter la communication et le partage d'informations.

Tout nouveau collaborateur bénéfice d'un moment d'échange avec la Direction Générale à son arrivée.

5.5.7 Matrice de matérialité

MaaT Pharma a réalisé une matrice de matérialité en s'appuyant sur ses parties prenantes et en les interrogeant via un questionnaire adressé à 175 d'entre elles (44 parties prenantes externes et 33 réponses des collaborateurs).
Ce travail sera complété et approfondi en 2023, pour une publication dans le prochain rapport.
En synthèse, de cette première approche, les enjeux par ordre de priorité sont :

- **Transparence**
- **Former et informer**
- **Droit des travailleurs et sécurité**
- **Participation des femmes et accès aux postes de direction**
- **Plein emploi et travail décent**
- Infrastructures durables
- Innovation et R&D
- Formations environnementales
- Accès des jeunes à l'emploi et la formation
- Politiques climatiques
- Croissance économique responsable
- Qualité de l'eau
- Processus collaboratif et prise de décision
- Conformité avec la législation nationale
- Gestion des déchets
- Coopération scientifique et technologique

- Santé physique et mentale

5.5.8 Politique RSE

5.5.8.1 Les quatre objectifs principaux de notre politique RSE

Pour chacun des objectifs identifiés, MaaT Pharma a fait le lien entre les ODD sélectionnés, la cible et les enjeux en déterminant l'indicateur le plus pertinent pour piloter notre action et agir en faveur de cet enjeu. La pertinence de l'indicateur a été validé en effectuant des premières mesures. Les résultats pour l'année 2022 sont présentés dans les tableaux ci-après.

5.5.8.2 Objectif 1 – Innover et sensibiliser pour mieux soigner

L'année 2010 signe l'avènement de la science du microbiote avec les travaux pionniers de recherche de l'INRAE donnant naissance à la première analyse métagénomique du microbiote. Ces derniers ont conduit à des résultats inédits, bouleversant la vision de l'écosystème digestif et ouvrant des perspectives innovantes afin d'améliorer la santé de millions de patients dans le monde, souffrant de cancers, maladies métaboliques, ou maladies inflammatoires, pour ne citer que quelques-unes des applications potentielles. Dans les années qui ont suivi, des fonds d'investissement ont perçu le potentiel de cette industrie naissante et prometteuses à l'image de Seventure Partners avec la création d'un fond dédié Health For Life Capital en 2014, désormais leader du domaine. En 2014, Hervé Affagard, alors entrepreneur en résidence au sein de Seventure Partners, s'intéresse à l'impact du microbiote intestinal dans le traitement des cancers au regard du dynamisme scientifique, et au travers de son histoire personnelle. Une rencontre avec le docteur Joël Doré, directeur de recherche INRAE, directeur scientifique de Métagénopolis, auteur de près de 500 publications, et qui fait aujourd'hui partie des auteurs les plus cités au monde dans le domaine du microbiote, et un partenariat avec INRAE marqueront la création de MaaT Pharma en décembre 2014.
Depuis 9 ans, la Société, basée à Lyon et entourée d'experts reconnus mondialement, s'attache à développer l'écosystème du microbiote en France et hors des frontières avec la mise en place de partenariats avec des centres d'excellence cliniques et scientifiques. MaaT Pharma développe des thérapies issues du microbiote à écosystème complet *(« Microbiome Ecosystem Therapies »* ou MET) dédiées à restaurer ou moduler le microbiote intestinal pour améliorer les chances de survie des patients atteints de maladies graves. Spécialisée en oncologie, la Société innove continuellement, que ce soit dans le cadre du développement d'une nouvelle génération de candidats-médicaments ou au travers de l'extension de sa recherche scientifique à d'autres indications, à l'instar de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le microbiote, et ses domaines d'application, est une industrie de plus en plus mature, avec des premières autorisations de commercialisation pour des médicaments issus du microbiote obtenues en fin d'année 2022. Aux côtés de nombreux acteurs, MaaT Pharma contribue également, à travers ses différentes prises de paroles scientifiques (participation à des congrès) ou institutionnelles (rencontres business, évènements dédiés, présences dans les médias, partages d'informations sur les réseaux sociaux, etc.) à enrichir les connaissances autour de cette science porteuses d'espoir pour les patients mais qui nécessite encore de la pédagogie sur les interactions microbiote – santé.
Parmi les 12 ODD sélectionnés, quatre correspondent à cet objectif, en lien avec la mission de MaaT Pharma de concevoir des biomédicaments pour améliorer la survie des patients atteints de cancer solides ou liquides : 3. Bien-être et santé ; 9. Industrie innovation et infrastructure ; 12. Consommation et production responsable ; 17. Partenaires pour la réalisation des objectifs.
Le tableau ci-dessous représente les ODD, les cibles ODD sélectionnées, les enjeux et les indicateurs que la Société a déterminé pour suivre ces objectifs.

ODD	Cible ODD	Enjeux	Indicateur	Résultat 2022	Unité
	3.4 D'ici à 2030, réduire d'un tiers, par la prévention et le traitement, le taux de mortalité prématurée due à des maladies non transmissibles et promouvoir la santé mentale et le bien-être.	Santé physique et mentale	Nombre d'interventions publiques de MaaT sur le Microbiote	108	Nb
			Nombre de demandes d'accès compassionnels	47	Nb
	9.5 Renforcer la recherche scientifique, perfectionner les capacités technologiques, notamment en encourageant l'innovation et en augmentant le nombre de personnes travaillant dans le secteur de la recherche et du développement pour 1 million d'habitants et en accroissant les dépenses publiques et privées consacrées à la recherche et au développement d'ici à 2030.	Innovation, recherche et développement	Dépenses d'exploitation liées à la R&D rapportées au total des dépenses d'exploitation	83	%
			Proportion des salariés consacrés exclusivement à la R&D	72.5	%
	12.2 D'ici à 2030, parvenir à une gestion durable et à une utilisation rationnelle des ressources naturelles	Gestion durable des ressources naturelles	Rendement de la production (selles utilisées / selles utilisées et détruites)	74,7	%
	17.17 Encourager et promouvoir les partenariats publics, les partenariats public-privé et les partenariats avec la société civile, en faisant fond sur l'expérience acquise et les stratégies de financement appliquées en la matière.	Partenariats multi-acteurs	Proportion d'hôpitaux publics dans les essais cliniques	100	%
			Proportions d'hôpitaux (publics et privés) hors France dans les essais cliniques	48	%

La Société met tout en œuvre pour favoriser l'accès à ses candidats médicaments au travers de programmes d'accès précoce, appelés Early Access Program et programme d'accès compassionnel en France. Ces programmes permettent aux patients de bénéficier d'un accès précoce à des traitements innovants qui ne font pas encore l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Très encadrés, ces programmes sont soumis à des demandes effectuées par les médecins et délivrées par les Agences réglementaires dont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France.

5.5.8.3 Objectif 2 – Contribuer au développement des collaborateurs au sein d'un écosystème environnement de travail respectueux et ouvert

A l'image de l'écosystème bactérien mis en place et développé au sein de la plateforme MET (Microbiome Ecosystem Therapies), MaaT Pharma développe un écosystème humaniste pour permettre le développement et l'épanouissement de ses collaborateurs et répondre aux ODD identifiés sur ce thème.

ODD	Cible ODD	Enjeux	Indicateur	Résultat 2022	Unité
	4.4 D'ici à 2030, augmenter considérablement le nombre de jeunes et d'adultes disposant des compétences, notamment techniques et professionnelles, nécessaires à l'emploi, à l'obtention d'un travail décent et à l'entrepreneuriat	Former et informer	Taux d'accomplissement du plan de formation	77	%
			Evolution interne et recrutement des jeunes après la période d'études pratiques (stage, …)	2	Nb
	8.5 D'ici à 2030, parvenir au plein emploi productif et garantir à toutes les femmes et à tous les hommes, y compris les jeunes et les personnes handicapées, un travail décent et un salaire égal pour un travail de valeur égale.	Plein emploi et travail décent	Taux d'emplois précaires	5	%
	8.6 D'ici à 2020, réduire considérablement la proportion de jeunes non scolarisés et sans emploi ni formation.	Accès des jeunes à l'emploi et la formation	Age moyen des salariés en CDI	37	ans
			Nombre de salariés en CDI de -30 ans (au 31.12)	14	Nb
			Taux d'emploi des stagiaires	6	%
	8.8 Défendre les droits des travailleurs, promouvoir la sécurité sur le lieu de travail et assurer la protection de tous les travailleurs.	Droits des travailleurs et sécurité	Formation générale pour les nouveaux arrivants	100	%
	10.3 Assurer l'égalité des chances et réduire l'inégalité des résultats, notamment en promouvant l'adoption de lois, politiques et mesures adéquates en la matière	Egalité des chances	Ratio des rémunérations salariés moyennes entre les genres-	16%	Note

La Société applique un système d'augmentation salariale basé sur le mérite (augmentation individuelle).
Des primes de performance sont distribuées pour récompenser l'atteinte d'objectifs spécifiques, dont notamment des objectifs collectifs. En 2022, la Société a souhaité renforcer le poids des objectifs collectifs et transverses pour mettre l'accent sur la dynamique collective et la coopération.
L'un des objectifs collectifs a été centré sur la RSE : il s'agissait de la mise en place d'un plan d'action RSE avec la définition de 3 à 5 objectifs pour les prochaines années. Cet objectif a été totalement atteint.
Différents avantages comme les tickets restaurants, une charte télétravail ont été mis en place.
La Société respecte la loi en vigueur et fixe l'horaire moyen annuel de référence à 35h. Les salariés à temps partiel le sont à leur demande. Il s'agit principalement de contrats en temps partiel liés à des congés parentaux. En effet, afin de trouver une juste articulation entre l'activité professionnelle et la vie personnelle des femmes et des hommes, la Société étudie chaque demande visant à adapter l'organisation du travail. Le

taux d'absentéisme (hors congés maternité, paternité ou parentaux) est stable. Aucune absence n'est liée à une maladie professionnelle.
Les accords signés ou engagements dans la Société sont les suivants :

- Une Charte du Télétravail permettant deux jours par semaine en télétravail. Des accords spécifiques sont passés avec les collaborateurs ne résidant pas à proximité du siège social pour une alternance entre une présence physique et un travail à distance.
- Des jours « enfants malades » : absence payée sur justificatif un jour par an, avec un maximum de trois jours.
- Une rémunération spécifique pour le personnel de Production amené à intervenir les week-ends et/ou jours fériés, ou en astreinte.

La vie de la Société repose sur une communication interne active et un management participatif :

- des réunions au sein des services sur les différents projets ou entre départements,
- des réunions d'information mensuelles avec tous les salariés pour présenter l'avancement des projets, partager les succès et revenir de manière plus détaillée sur un thème spécifique,
- une newsletter à destination des collaborateurs,
- une présentation bi-mensuelle en interne sur un thème scientifique/technique/informatique en lien avec l'activité d'un collaborateur ou d'une équipe.

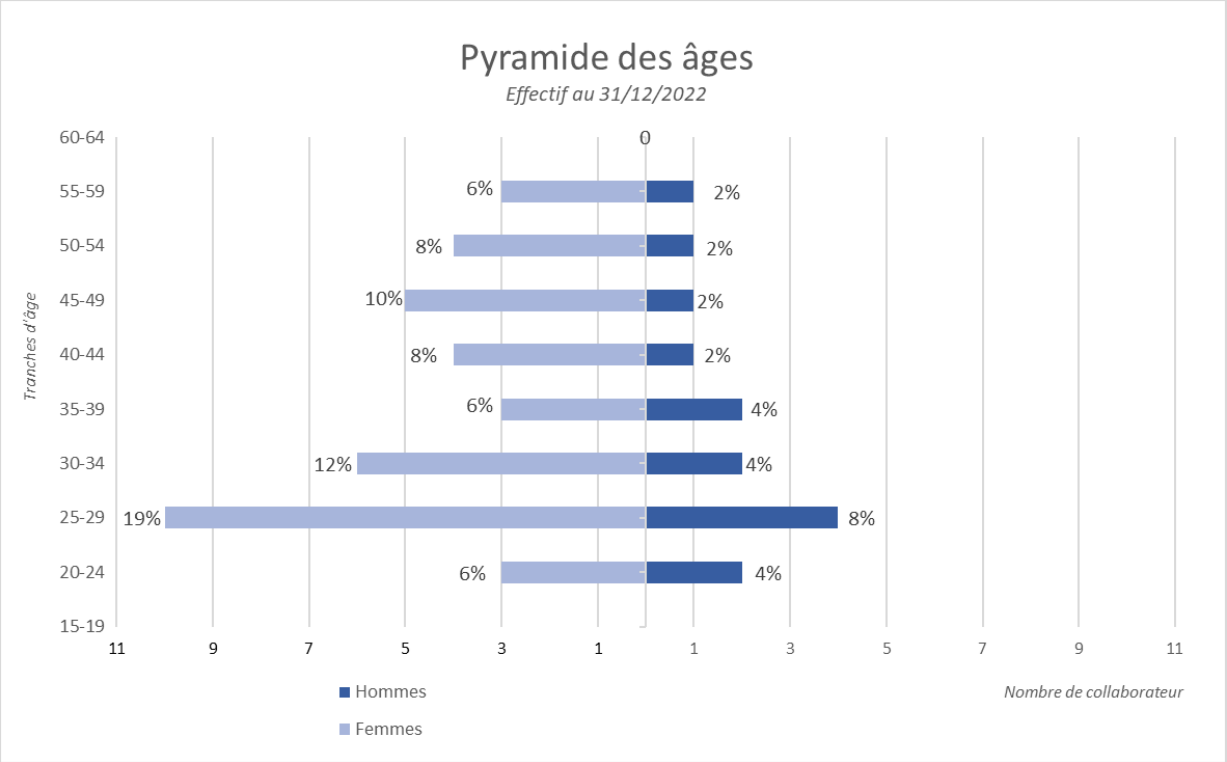
Enfin, une à deux journées d'entreprise sont organisées tous les ans, essentielles pour renforcer la cohésion des équipes.
La Société dispose d'un Comité Social et Economique (« CSE ») pour organiser la dialogue social et économique dans l'entreprise. L'unique titulaire depuis la mise en place en 2018 a démissionné de ses fonctions et un nouveau CSE a été élu en 2022. Le CSE est aujourd'hui composé de trois membres (dont 1 suppléant). Les réunions se tiennent régulièrement et un total de 7 réunions ont eu lieu en 2022.
Les salariés de la Société exercent leur activité en France. La Société se conforme aux réglementations en vigueur dans ce pays, notamment en matière de liberté d'association, négociation collective, élimination du travail forcé ou obligatoire, abolition effective du travail des enfants et élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession.

5.5.8.4 Objectif 3 – Placer l'éthique et la transparence au cœur de la stratégie

Parmi les 12 ODD sélectionnés, deux correspondent à cet objectif : 5. Egalité entre les sexes ; 16. Paix, justice et institution efficace.

ODD	Cible ODD	Enjeux	Indicateur	Résultat 2022	Unité
	5.5 Garantir la participation entière et effective des femmes et leur accès en toute égalité aux fonctions de direction à tous les niveaux de décision, dans la vie politique, économique et publique	Participation des femmes et accès aux postes de direction	Taux de femmes au conseil d'administration	43	%
			Taux de femmes au Comité de Direction	83	%
			Taux de femmes dans les 10 meilleures rémunérations	50	%
	16.7 Faire en sorte que le dynamisme, l'ouverture, la participation et la représentation à tous les niveaux caractérisent la prise de décisions.	Processus collaboratif / Prise de décision	Nombre de réunions mensuelles par an	10	Nb
			Groupes de travail thématiques	5	Nb
	16.10 Garantir l'accès public à l'information et protéger les libertés fondamentales, conformément à la législation nationale et aux accords internationaux	Conformité avec la législation nationale	Taux de remplissage du registre des traitements (RGPD)	70	%

La Société se préoccupe de l'égalité et des accès aux postes de directions pour tous les genres et bénéficie d'une présence de 73% de femmes sur l'ensemble de la structure, et un quart des effectifs (hommes et femmes) dans la catégorie 25-29ans.



5.5.8.5 Objectif 4 – Contrôler et mesurer notre impact sur l'environnement

Les activités mises en œuvre par la Société n'engendrent ni utilisation massive de matières premières, ni consommation significative d'énergie, ni rejets significatifs dans l'environnement, ni d'utilisation des sols. D'autre part, les activités propres de la Société ne génèrent pas de nuisances sonores particulières pour ses salariés ou les riverains.
Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et ses salariés s'impliquent, en termes de développement durable, dans le maintien des actions suivantes :

- la Société dispose d'un système de stockage électronique de documents et sensibilise le personnel, en vue de limiter les impressions en interne ;
- recyclage des emballages par l'utilisation d'un dispositif collectif au sein de l'immeuble, pour le siège ;
- mise en œuvre de dispositifs d'économies d'énergie : temporisation généralisée des éclairages et limitation des températures pour la climatisation/chauffage ;
- utilisation des visioconférences (pour les réunions opérationnelles et quand le thème le permet) ;
- incitation des collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels ;
- évaluation des sources d'énergie renouvelable et construction de locaux de basse consommation dans le cadre de l'implantation de la future unité de production.

Parmi les 12 ODD sélectionnés, quatre correspondent à cet objectif : 8. Travail décent et croissance économique ; 9. Industrie, innovation et infrastructure ; 12. Consommation et production responsable ; 13. Lutte contre les changements climatiques.

ODD	Cible ODD	Enjeux	Indicateur	Résultat 2022	Unité
	8.4 Améliorer progressivement, jusqu'en 2030, l'efficience de l'utilisation des ressources mondiales du point de vue de la consommation comme de la production et s'attacher à ce que la croissance économique n'entraîne plus la dégradation de l'environnement.	Croissance économique responsable	Nombre moyen de km parcouru par don de selle	58,23	km
	9.1 Mettre en place une infrastructure de qualité, fiable, durable et résiliente, pour favoriser le développement économique et le bien-être de l'être humain, en mettant l'accent sur un accès universel, à un coût abordable et dans des conditions d'équité.	Infrastructures durables, résilientes et accessibles	Consommation d'énergie au siège social	342	kWh/salarié
	12.5 D'ici à 2030, réduire considérablement la production de déchets par la prévention, la réduction, le recyclage et la réutilisation	Gestion des déchets	Volume de déchets (DASRI) produits	1,9	Tonne
	12.8 D'ici à 2030, faire en sorte que toutes les personnes, partout dans le monde, aient les informations et connaissances nécessaires au développement durable et à un style de vie en harmonie avec la nature	Formation et information environnementales	Actions de sensibilisation Développement Durable par an	3	Nb
			Actions Développement Durable réalisées en commun	3	Nb
	13.2 Incorporer des mesures relatives aux changements climatiques dans les politiques, les stratégies et la planification nationale.	Politiques climatiques	Bilan carbone	1959	tCO2e

En 2022, la Société a réalisé son premier Bilan Climat Flash sur l'exercice 2021 et va effectuer un comparatif avec le Bilan Climat Flash 2022, année pleine après la crise sanitaire. Courant 2023, la Société, en partenariat avec Skyepharma, va augmenter sa capacité de production cGMP avec la construction d'une usine, à ce jour, la plus importante en France entièrement dédiée à la production de thérapies à écosystème complet issues du microbiote. Le site sera implanté dans la région lyonnaise (Saint-Quentin-Fallavier) avec une superficie de 1 600m2, qui pourra être portée à 3 000m2 en fonction des besoins de production de MaaT Pharma. L'usine permettra à MaaT Pharma de multiplier par dix sa capacité de production de manière à soutenir le plan clinique et commercial de la Société à horizon 2030.

Ce bilan carbone flash ne tient pas compte de l'impact de la construction de l'usine qui a commencé mi 2022. De plus, il est essentiellement centré sur le scope 3, qui représente 1 958,19 de TeCO2. Les principaux agrégats sont les achats de sous-traitance, puis dans une moindre mesure, les achats de biens et le transport lié à la collecte de selles. Pour les achats de sous-traitance, nous avons appliqué un facteur d'émission issu de la base de données de l'ADEME.

Dans ce contexte, le bilan carbone de la Société va évoluer. MaaT Pharma s'engage à mesurer et à contrôler ses émissions, avec la mise en place d'indicateurs. Dans un premier temps, ces indicateurs seront concentrés sur les processus de production et la sélection des fournisseurs durables.

5.5.9 Ambitions 2023

L'année 2022 a été consacrée à la formalisation de la politique RSE, l'identification des objectifs en lien avec la chaine de valeur, la sélection des ODD ainsi qu'à la sélection d'indicateurs. Des premières mesures de ces indicateurs ont été réalisées pour mieux appréhender leur pertinence et commencer à constituer un référentiel.
Pour 2023, l'ambition consiste à définir les engagements de MaaT Pharma en termes de développement durable à horizon 2025 et 2030 et à traduire ces engagements par des valeurs cibles à atteindre pour chaque indicateur pour lesquels les résultats 2022 sont présentés ci-dessus.
Différentes actions seront mises en place comme la création d'une charte des fournisseurs, le sondage de la qualité de vie et des conditions de travail (QVCT) auprès des collaborateurs ou encore avoir un registre des traitements complet et conforme au RGPD. Les actions de sensibilisations seront en lien avec les activités de production des lots cliniques et commerciaux se trouvant dans le nouveau bâtiment en cours de construction de 1600m^2 qui devrait être livré mi-2023.
Un des objectifs 2023 est de mieux maîtriser le scope 3 du Bilan Carbone qui a été établi à partir de ratios de l'Ademe. Le Scope 3 concerne en grande partie les sous-traitants, prestataires de services. MaaT Pharma souhaite progressivement remplacer les ratios par les données réelles des Bilans Carbone de ces fournisseurs.

6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE / FILIALES ET PARTICIPATIONS

La Société ne fait pas partie d'un groupe et ne possède aucune filiale ou participation.

6.2 FILIALES

Néant.

7 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022, avec les états financiers de la Société et les notes annexes aux états financiers présentés au Chapitre 18 du Document d'enregistrement universel, qui ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes dont les rapports sont reproduits au Chapitre 18, et toute autre information financière figurant dans le Document d'enregistrement universel. A toutes fins utiles, il est rappelé que "k€" signifie "milliers d'euros".

7.1 SITUATION FINANCIERE

7.1.1 Présentation générale des résultats de la Société

Les activités de recherche et développement (« **R&D** »), précliniques et cliniques de la Société, ont mobilisé l'essentiel de ses ressources, présentées plus en détail dans le Chapitre 5 du Document d'enregistrement universel. Il est précisé que toutes les charges de R&D et d'études précliniques et cliniques sont comptabilisées en charges d'exploitation de l'exercice au cours duquel elles sont encourues. La Société consacre en outre une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle, en déposant des demandes de brevet au niveau international à un stade précoce.

Depuis la création de la Société, les pertes cumulées de la Société se sont élevées à près de 43,6 millions d'euros, pertes liées essentiellement aux dépenses de R&D et d'études précliniques et cliniques ainsi qu'aux frais de structure et de fonctionnement. Les dépenses opérationnelles dédiées aux activités de R&D, précliniques, cliniques, affaires réglementaires, qualité et en excluant les dépenses administratives générales représentent environ 75% des dépenses totales de la Société.

Les charges de R&D et d'études précliniques et cliniques étant comptabilisées en charges d'exploitation de l'exercice au cours duquel elles sont encourues, les projets développés nécessitent des besoins financiers croissants et génèrent des pertes opérationnelles. Les premiers revenus d'exploitation de la Société interviendront lorsque les projets développés arriveront à un stade de commercialisation ou à des accords de licence qui pourraient générer des revenus sous forme de sommes forfaitaires.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- Des augmentations de capital ;
- Des subventions ;
- Le recours à la dette financière dont dettes bancaires, autres emprunts (dont obligations remboursables en actions et prêts garantis par l'Etat) et avances remboursables ; et
- Le recours aux dispositifs fiscaux dont notamment le crédit d'impôt recherche.

7.1.1.1 Compte de résultat

7.1.1.2 Comptes annuels 2022 et 2021

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Chiffre d'affaires	1 430	972
Coûts des ventes	-339	-166
Marge brute	**1 091**	**806**
Autres produits	4 122	2 390
Frais de commercialisation et de distribution	-347	-217
Charges administratives	-4 111	-2 727
Frais de recherche et développement	-14 311	-9 145
Résultat opérationnel	**- 13 557**	**- 8 893**
Produits financiers	45	0
Charges financières	-201	-126
Résultat financier net	**- 156**	**- 126**
Résultat avant impôt	**- 13 713**	**- 9 019**
Charge d'impôt sur le résultat	-	-
Résultat net de l'exercice	**-13 713**	**-9 019**

Chiffre d'affaires

Depuis le premier semestre 2021, la Société facture une indemnisation pour la mise à disposition de MaaT013 auprès d'hôpitaux pour le traitement de patients souffrant de la maladie aigue du greffon contre hôte dans le cadre d'un accès précoce, ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative) jusqu'au 30 juin 2021 et depuis le 1er juillet 2021 accès compassionnel. Cette autorisation permet aux patients d'accéder à des médicaments innovants qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement adéquate. La société peut demander une indemnisation même si l'AMM n'est pas encore obtenue. La modification de régime depuis le 1er juillet 2021 ne modifie pas les modalités d'indemnisation en place depuis février 2021. Cette indemnisation tient compte du besoin médical, du bénéfice pour le patient, démontrée à travers l'étude clinique de phase II HERACLES et les données d'accés «précoces » a travers du ATUn, des économies potentiellement générées pour les établissements de santé ainsi que les dépenses de recherche et développement encouru et à venir pour amener le produit MaaT013 jusqu'au AMM. Cette activité s'intègre dans l'activité principale de recherche et développement de la Société.

Au 31 décembre 2022 le chiffre d'affaires s'élève à 1,4 million d'euros, une augmentation de 0,4 million d'euros par rapport au 1,0 million d'euros de chiffre d'affaires au 31 décembre 2021.

Autres produits

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Subventions d'exploitation	925	434
Crédit d'impôt recherche (CIR)	3 191	1 956
Autres	6	-
Total autres produits	**4 122**	**2 390**

Au 31 décembre 2022, les autres produits de la Société sont en croissance de 72%, passant de 2,4 millions d'euros en 2021 à 4,1 millions d'euros en 2022. Ils comprennent essentiellement des subventions d'exploitation et le crédit d'impôt recherche. Cette hausse s'explique par l'augmentation du crédit d'impôt recherche passant de 2,0 million d'euros à 3,2 millions d'euros en 2022 parallèle à l'augmentation des dépenses de recherche et développement ainsi que l'augmentation des subventions d'exploitation de 0,5 millions d'euros notamment lié au projet METIO.
Le traitement comptable et les éléments composants les autres produits sont par ailleurs détaillés dans la section 18.1.1 – note 6.2 du Document d'enregistrement universel.

Charges opérationnelles

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Production stockée	**14**	**33**
Total avantages du personnel	**- 5 872**	**- 3 963**
Sous-traitance et collaboration de recherche	- 7 615	- 4 744
Autres rémunérations d'intermédiaires et honoraires	- 2 585	- 976
Achats non stockés de matière et fournitures	- 448	- 224
Coûts liés aux brevets	- 436	- 779
Maintenance, maintenance informatique et entretien	- 392	- 295
Déplacements, missions et réceptions	- 290	- 81
Publicité, publications, relations publiques	- 194	- 147
Transports de biens et transports collectifs du personnel	- 162	- 78
Rémunérations d'experts scientifiques	-	- 280
Autres charges	- 637	- 345
Total achats et charges externes	**- 12 760**	**- 7 949**
Total amortissements des immobilisations et droits d'utilisation	**- 429**	**- 328**
Taxes	**- 62**	**- 48**
Total des charges opérationnelles	**- 19 109**	**- 12 255**

Au 31 décembre 2022, les charges opérationnelles courantes s'élèvent à 19,1 millions d'euros contre 12,3 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une hausse de 6,9 ou +56%. Cette augmentation, résulte à la fois de l'augmentation des charges de personnel à hauteur de 1,9 million d'euros (détaillées ci-après), de l'augmentation du recours à la sous-traitance et collaboration dans la recherche clinique de 2,9 million d'euros, de l'augmentation du recours aux autres intermédiaires et honoraires de 1,6 million d'euros, qui inclue dorénavant les rémunération aux experts scientifiques, de l'augmentation des achats non stockés de 0,2 million d'euros, l'augmentation des déplacements à hauteur de 0,2 million d'euros et d'autres charges de 0,3 million d'euros.
La variation de 2,9 millions d'euros observé sur la sous-traitance et la collaboration de recherche est essentiellement due à la poursuite des études cliniques et notamment de l'étude clinique phase III de MaaT013.

Charges de personnel

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Salaires et traitements	- 3 666	- 2 470
Cotisations sociales	- 1 069	- 477
Charges au titre de régimes d'avantages postérieurs à l'emploi à cotisations définies	- 310	- 194
Charges au titre des régimes d'avantages postérieurs à l'emploi à prestations définies	21	- 37
Paiements fondés sur des actions réglés en instruments de capitaux propres	- 848	- 785
Total	**- 5 872**	**- 3 963**

Les charges de personnel s'élèvent à 5,9 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 4,0 millions d'euros au titre de l'exercice 2021. L'accroissement de ces charges résulte principalement de la hausse du

nombre moyen de salariés qui passe de 33 en 2021 à 43 en 2022 et de l'augmentation des cotisations sociales suite à la perte du bénéfice du statut JEI des cotisations à partir du premier semestre 2022.

Charges administratives

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Production stockée	**-**	**-**
Total avantages du personnel	**- 2 029**	**- 1 289**
Autres rémunérations d'intermédiaires et honoraires	- 844	- 721
Sous-traitance et collaboration de recherche	- 165	- 107
Publicité, publications, relations publiques	- 158	- 140
Déplacements, missions et réceptions	- 151	- 35
Autres charges	- 463	- 294
Total achats et charges externes	**- 1 781**	**- 1 297**
Total amortissements des immobilisations et droits d'utilisation	**- 269**	**- 115**
Taxes	**- 32**	**- 25**
Total des charges administratives	**- 4 111**	**- 2 727**

Les charges administratives s'élèvent à 4,1 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 2.7 million d'euros au titre de l'exercice 2021. L'accroissement de ces charges résulte principalement de l'augmentation des charges de personnel et la hausse du nombre moyen de salariés qui passe de 8 en 2021 à 11 en 2022, des déplacements et les autres charges.

Frais de recherche et développement

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Production stockée	**14**	**33**
Total avantages du personnel	**- 3 861**	**- 2 627**
Sous-traitance et collaboration de recherche	- 7 020	- 4 378
Coûts liés aux brevets	- 425	- 767
Rémunérations d'experts scientifiques		- 280
Achats non stockés de matière et fournitures	- 416	- 164
Autres rémunérations d'intermédiaires et honoraires	- 1 740	- 255
Maintenance, maintenance informatique et entretien	- 303	- 164
Autres charges	- 390	- 270
Total achats et charges externes	**- 10 295**	**- 6 277**
Total amortissements des immobilisations et droits d'utilisation	**- 139**	**- 250**
Taxes	**- 30**	**- 23**
Total des frais de recherche et développement	**- 14 311**	**- 9 145**

Les charges de frais de recherche et développement s'élèvent à 14,3 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 9,1 millions d'euros au titre de l'exercice 2021. L'accroissement de ces charges résulte principalement de la hausse du nombre moyen de salariés qui passe de 25 en 2021 à 32 en 2022 et des cotisations sociales qui ne bénéficient plus de l'allègement lié au bénéfice du statut JEI, de l'augmentation du recours à la sous-traitance et collaboration dans la recherche clinique de 2,6 millions d'euros. La hausse de 2,6 millions d'euros observé sur la sous-traitance et la collaboration de recherche est essentiellement due à l'augmentation du nombre et maturité du portefeuille des études cliniques et la fabrication des lots cliniques pour alimenter les études cliniques et les honoraires associés aux activités règlementaires, bio-informatique et ingénierie. Sur l'exercice 2021, les dépenses portent principalement sur le développement clinique des produits MaaT013, pour lequel la phase II est terminée et les dépenses de préparation et initiation de la phase III la poursuite du Phase I des produits MaaT033, ainsi que la fabrication des lots cliniques de MaaT013 et MaaT033 et lots précliniques de MaaT03x. Sur l'exercice 2022, les dépenses portent principalement sur le développement clinique des produits MaaT013, les dépenses associées à la phase III, de MaaT033, la terminaison du Phase I et les dépenses de préparation de la phase IIb, ainsi que la fabrication des lots cliniques de MaaT013 et MaaT033 et lots précliniques de MaaT03x de les études précliniques de MaaT03x.

Formation du résultat net

Résultat opérationnel

Le résultat opérationnel ressort à -13,6 millions d'euros au 31 décembre 2022 contre – 8,9 millions d'euros au 31 décembre 2021.

Résultat financier

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Charges d'intérêts sur emprunts	- 171	- 106
Charges d'intérêts sur dettes de loyers IFRS 16	- 14	- 15
Autres charges financières	- 16	- 6
Total charges financières	**- 201**	**- 126**
Autres produits financiers	45	-
Total produits financiers	**45**	**-**
Résultat financier	**- 156**	**- 126**

Le résultat financier inclut principalement des charges d'intérêts en lien avec l'endettement financier de la Société compensé en partie par les produits d'intérêts des comptes à terme souscrits au cours de l'exercice 2022.

Résultat net

Le résultat net de la Société ressort à -13,7 millions d'euros au 31 décembre 2022 contre -9,0 millions d'euros au 31 décembre 2021.

La situation déficitaire de la Société au cours des exercices présentés n'est pas inhabituelle au regard du stade de développement de ses produits.

Indicateurs Clés de Performance

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a pas défini d'indicateurs clés de performance. A ce stade, l'avancement des différentes phases de ses programmes cliniques constitue le point clé de l'analyse de sa performance.

7.1.1.3 Bilan

7.1.1.3.1 Comptes annuels 2022 et 2021

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	1 200	806
Immobilisations corporelles	966	1 107
Actifs financiers non courants	436	237
Actifs d'impôt différé	-	-
Total actifs non courants	**2 602**	**2 150**
Stocks	47	33
Actifs financiers courants	63	-
Créance sur crédit d'impôt recherche	3 191	1 956
Créances clients	709	388
Autres créances courantes	2 867	1 588
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35 248	43 305
Total actifs courants	**42 124**	**47 270**
Total des actifs	**44 726**	**49 420**

Actifs non courants

Les actifs non courants s'élèvent à 2,6 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 2,2 millions d'euros au titre de l'exercice 2021, l'augmentation s'explique notamment par le paiement d'un montant de 0,350 millions d'euros dans le cadre du contrat avec INRAE Transfert, et l'atteinte du jalon de l'inclusion d'un premier patient dans une étude clinique de Phase III au cours du premier semestre 2022.

Actifs courants

Les actifs courants s'élèvent à 42,1 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 47,3 millions d'euros au titre de l'exercice 2021 soit une baisse de 5,2 millions d'euros. Cette diminution de actifs résulte principalement de la variation du poste « Trésorerie et équivalent de trésorerie » qui diminue de 8,1 millions d'euros (dont la variation est décrite en section 3.5 ci-dessous) compensé par l'augmentation des créances sur crédit d'impôt recherche qui augmentent de 1,2 millions d'euros en ligne avec l'augmentation des frais de recherche et développement, ainsi que l'augmentation du poste de créances clients à hauteur de 0,3 million d'euros lié a la fourniture du candidat médicament MaaT013 développé pour le traitement de certaines formes de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte dans le cadre de l'accès compassionnel ainsi que autres créances courantes qui augmentent de 1,3 million d'euros du fait de l'augmentation des charges constatées d'avance liés aux dépenses engagées auprès de fournisseurs pour la production des produits MaaT033 et MaaT013, et des travaux payés d'avance à Skyepharma qui ont débuté sur le dernier trimestre 2021 et qui sont analysées en substance comme des loyers payés d'avance.

Capitaux propres, passifs courants et non courants

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Capital social	994	988
Primes d'émission	38 324	46 464
Report à nouveau	- 12 507	- 7 596
Total des capitaux propres	**26 811**	**39 856**
Emprunts et dettes financières non courants	8 375	4 552
Passif au titre des régimes à prestations définies	96	117
Provisions non courantes	-	-
Autres passifs non courants	227	191
Passifs d'impôt différé	-	-
Passifs non courants	**8 698**	**4 860**
Emprunts et dettes financières courants	2 987	1 254
Dettes fournisseurs	4 507	2 472
Autres passifs courants	1 722	977
Passifs courants	**9 217**	**4 703**
Total des passifs	**17 915**	**9 563**
Total des capitaux propres et passifs	**44 726**	**49 420**

Capitaux propres attribuables aux propriétaires de la Société

Les capitaux propres de la Société s'élèvent respectivement à 26,8 millions d'euros et 39,9 millions d'euros, - au 31 décembre 2022 et 31 décembre 2021.

Passifs non courants

Les passifs non courants s'élèvent à 8,7 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 4,9 millions d'euros au titre de l'exercice 2021. L'augmentation de ces passifs résulte principalement des flux liés aux emprunts et dettes financières réalisés par la Société sur l'exercice 2022, notamment l'obtention de trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1,35 millions d'euros chacun au cours de l'exercice 2022, ainsi qu'un prêt innovation de 3,0 millions d'euros auprès de Bpifrance.

Passifs courants

Les passifs courants s'élèvent à 9,2 millions d'euros au titre de l'exercice 2022 contre 4,7 millions d'euros au titre de l'exercice 2021. L'accroissement de ces passifs résulte principalement de la hausse des dettes financières courantes à hauteur de 1,7 million d'euros, l'augmentation des dettes fournisseurs de 2,0 million d'euros reflétant l'augmentation de frais de recherche et développement ainsi que l'augmentation des autres passifs courants à hauteur de 0,7 million d'euros qui correspondent principalement à l'augmentation des effectifs et au fait que, depuis 2022, les cotisations sociales ne bénéficient plus de l'allègement lié au bénéfice du statut JEI..

7.1.2 Évolution future probable des activités et activités en matière de recherche et développement

La Société a poursuivi ses programmes de recherche et de développement cliniques et précliniques dont les données les plus récentes sont détaillées en section 5.2 du Document d'enregistrement.

7.1.3 Évolution future probable des activités et activités en matière de recherche et développement

La Société a poursuivi ses programmes de recherche et de développement cliniques et précliniques dont les données les plus récentes sont détaillées en section 5.2 du Document d'enregistrement.

7.2 RESULTATS D'EXPLOITATION

7.2.1 Facteurs importants influant sensiblement sur le revenu d'exploitation

Au regard du stade de développement de l'activité de la Société, les principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats de la Société sont :

- L'ampleur des programmes de R&D ainsi que le respect de leur calendrier d'avancement qui seront à l'origine des principales sources de revenus de la Société ;
- L'obtention et les conditions des financements nécessaires notamment pour mener à bien les programmes internes ;
- L'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour la Société mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique comme le Crédit Impôt Recherche ;
- Les attributions à des mandataires sociaux, collaborateurs et à certains partenaires des instruments financiers donnant accès à son capital. Les résultats de la Société sont affectés par la charge correspondante, comptabilisée dans les comptes selon le référentiel IFRS.

Se reporter également à la section 3.5 du Chapitre 3 relatif aux facteurs de risques du Document d'enregistrement universel présentant les risques financiers.

7.2.2 Changements importants du chiffre d'affaires ou des produits nets

Depuis le premier semestre 2021, la Société facture une indemnisation pour la mise à disposition de MaaT013 auprès d'hôpitaux pour le traitement de patients souffrant de la maladie aigue du greffon contre hôte dans le cadre d'un accès précoce, ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative) jusqu'au 30 juin 2021 et depuis le 1er juillet 2021 accès compassionnel. Cette autorisation permet aux patients d'accéder à des médicaments innovants qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement adéquate. La société peut demander une indemnisation même si l'AMM n'est pas encore obtenue. La modification de régime depuis le 1er juillet 2021 ne modifie pas les modalités d'indemnisation en place depuis février 2021 et exposé au 7.1.1.1.2. Cette indemnisation tient compte du besoin médical, du bénéfice pour le patient, démontrée à travers l'étude clinique de phase II HERACLES et les données d'accès « précoces » a travers du ATUn, des économies potentiellement générées pour les établissements de santé ainsi que les dépenses de recherche et développement encouru et à venir pour amener le produit MaaT013 jusqu'au AMM. Cette activité s'intègre dans l'activité principale de recherche et développement de la Société et a été poursuivi en 2022.

Durant la phase de développement en cours, la Société organise son activité principalement sur la base de sa trésorerie disponible et de la création de valeur future potentielle.

En raison du cycle de développement des produits et en fonction des paramètres financiers mis en place dans le cadre des éventuels partenariats (ceux-ci pouvant intégrer ou non certains éléments tels que la facturation de services de recherche et développement, d'optimisation des paiements d'étapes, des royalties, le partage de coûts, le partages de profits, etc.), le chiffre d'affaires de la Société pourra varier significativement d'une année sur l'autre jusqu'à la mise sur le marché des autres produits.

Cette tendance est fondée sur des données et des hypothèses considérées, à la date du présent Document, comme raisonnables par la direction de la Société et ne constitue pas une donnée prévisionnelle résultant d'un processus budgétaire.

Cette tendance pourrait évoluer en fonction de l'évolution du développement des produits de la Société, de l'environnement économique, financier, concurrentiel, comptable ou fiscal ou en fonction d'autres facteurs dont la Société n'aurait pas connaissance à ce jour.

8 TRESORERIE ET CAPITAUX

8.1 INFORMATION SUR LES CAPITAUX A COURT TERME ET A LONG TERME

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Immobilisations et droit d'utilisation	2 166	1 913
Autres actifs non courant	436	237
Actif non courant	**2 602**	**2 150**
BFR d'exploitation	- 657	- 212
BFR hors exploitation	981	420
Besoin en fonds de roulement	**324**	**208**
Capitaux propres attribuables aux propriétaires de la Société	**26 811**	**39 856**
Provisions	**-**	**-**
Passifs financiers non courant	- 8 375	- 4 552
Passifs financiers courant	- 2 987	- 1 254
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35 248	43 305
Endettement financier net	**23 885**	**37 498**

Le financement de la Société, depuis sa création, a été assuré par recours à des fonds propres, de la dette et des aides (prêts bancaires, avances remboursables, subventions, crédit impôt recherche (« **CIR** ») et Prêts Garantis par l'Etat (« **PGE** »)).
Le 17 février 2023, la Société a annoncé le succès d'une augmentation de capital d'environ 12,7 millions d'euros souscrite par ses principaux actionnaires, Seventure Partners, Fonds PSIM représenté par Bpifrance Investissement, Biocodex, Invus, Céleste Management, Skyviews Life Sciences et Tocqueville. Les fonds levés contribueront ainsi à financer le développement de la bioproduction de la Société et les essais cliniques en cours et à venir.

Dans le cadre de l'opération d'Introduction en Bourse de la Société le 8 novembre 2021, les opérations sur le capital ont été les suivantes au cours de l'exercice 2021 :

- Conversion des 25 017 BSA Seventure en action de préférence P.
- Division de la valeur nominale des actions par cinq, passant de 0,50 € à 0,10 €, soit une multiplication par cinq du nombre d'actions.
- Conversion des actions de préférence P2 et P3 en actions ordinaires sur la base d'un rapport de conversion impliquant, la création de 5 419 087 actions ordinaires et le versement d'une soulte de 295 K€ aux associés concernés. L'existence d'une soulte s'explique par la variation de la parité au cours de la période intercalaire entre le 30 septembre et le 5 novembre 2021.
- Le 5 novembre 2021, MaaT Pharma a réalisé son introduction en bourse sur le marché Euronext à Paris. Le prix de l'offre a été fixé à 13,50 euros par action. L'opération se traduit par une émission de 2 333 333 actions nouvelles, soit une levée de fonds de 31 500 K€, dont :
  - une augmentation de capital de 233 K€
  - une prime d'émission globale de 31 267 K€

- Le 7 décembre 2021, l'augmentation de capital complémentaire (option de surallocation) a été réalisée par émission de 314 055 actions optionnelles nouvelles au prix unitaire de 13,50 euros, soit une levée de fonds de 4 239 K€, dont :
  - une augmentation de capital de 31 K€
  - une prime d'émission globale de 4 208 K€.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent respectivement à 26,8millions d'euros et 39,9 millions d'euros, au 31 décembre 2022 et 31 décembre 2021.

La trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société s'élèvent respectivement à 35,2 millions d'euros et 43,3millions d'euros au 31 décembre 2022 et 31 décembre 2021 ; cette diminution résulte essentiellement du financement des activités opérationnelles au cours de l'année 2022 compensé par l'encaissement des nouveaux emprunts.

8.2 FLUX DE TRESORERIE

8.2.1 Comptes annuels 2022 et 2021

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2022 et 2021:

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Trésorerie nette liée aux activités opérationnelles	- 12 605	- 7 929
Trésorerie nette utilisée par les activités d'investissement	- 815	- 238
Trésorerie nette liée aux activités de financement	5 364	31 558
Variation nette de trésorerie et équivalents de trésorerie	**- 8 057**	**23 391**

8.2.1.1 Flux de trésorerie générés par l'activité

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Résultat net de l'exercice	- 13 713	- 9 019
Amortissements des immobilisations et droits d'utilisation	429	328
Résultat financier net	156	126
Coût des paiements fondés sur des actions	652	785
Subvention d'exploitation sans incidence sur la trésorerie	- 72	- 47
Retraitements en charges sans incidence sur la trésorerie	-	102
Autres éléments	- 8	5
Capacité d'autofinancement	**- 12 555**	**- 7 720**
Variation nette du BFR	- 50	- 209

Variation nette du BFR

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Créances clients	- 321	- 388
Stocks	- 14	- 33
Crédit d'impôt recherche (CIR)	- 1 235	- 466
Dettes fournisseurs	2 036	1 068
Provisions et avantages du personnel	29	52
Autres créances/ dettes courantes	- 545	- 443
Total des variations	**- 50**	**- 209**

La variation du besoin en fonds de roulement (« **BFR** ») entre 2022 et 2021 et entre 2021 et 2020 s'explique principalement par l'impact de la variation des créances de crédits d'impôt recherche, de dettes fournisseurs, de créance clients et des autres créances/dettes courantes.

8.2.1.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	- 662	- 238
Augmentation d'actifs financiers	- 199	- 0
Intérêts reçus	45	0
Trésorerie nette utilisée par les activités d'investissement	**- 815**	**- 238**

La variation de trésorerie nette utilisée par les activités d'investissements au titre des exercices 2022 et 2021 s'explique principalement par les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles et en 2022 par les actifs financiers. Pour plus de détail, se référer à la note 9 et 10 des Etats financier IFRS.

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

En k€	31/12/2022	31/12/2021
Augmentation de capital et émission de BSA	102	32 435
Versement de la soulte liée à la conversion des actions de préférence	-	- 295
Encaissements liés aux nouveaux emprunts et dettes financières	7 476	462
Remboursement d'emprunts et dettes financières	- 1 926	- 947
Rachat d'actions propres	- 137	-
Intérêts payés sur emprunts et dettes financières	- 151	- 97
Trésorerie nette liée aux activités de financement	**5 364**	**31 558**

La variation de trésorerie nette liée aux activités de financement au titre de l'exercice 2022 s'explique principalement par l'obtention de trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1,35 millions d'euros chacun au cours de l'exercice 2022, ainsi qu'un prêt innovation de 3,0 millions d'euros auprès de Bpifrance compensé partiellement par des variations nettes relatives aux emprunts bancaires et avances remboursables.

8.3 BESOINS ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2022

En k€	Devise	Taux d'intérêt variable/fixe	Année d'échéance	Valeur nominale	restant dû 31-déc-22	Dû à 1 an	Dû de 1 à 2 ans	Dû de 2 à 5 ans	Dû au-delà de 5 ans
Prêt garanti par l'Etat (PGE) - CIC	EUR	Taux fixe	2024	500	444	253	191	-	-
Prêt garanti par l'Etat (PGE) - BNP	EUR	Taux fixe	2024	500	445	254	191	-	-
Total prêts garantie Etat (PGE)				**1 000**	**889**	**507**	**381**	**-**	**-**
Avance remboursable BPI n°1	EUR	Taux fixe	2023	116	71	30	38	3	-
Avance remboursable BPI n°2	EUR	Taux fixe	2026	1 400	1 250	225	325	700	-
Avance remboursable BPI n°3	EUR	Taux fixe	2022	900	113	113	-	-	-
Avance remboursable BPI n°4	EUR	Taux fixe	N+4 après le 1er euro de chiffre d'affaires (à compter du 31/03/2022)	143	143	37	37	69	-
Avance remboursable BPI n°6	EUR	Taux fixe	2029	426	426	-	-	-	426
Total avances remboursables				**2 985**	**2 002**	**405**	**400**	**772**	**426**
Emprunts 2021	EUR	Taux fixe	2025	120	94	31	31	31	-
Emprunts 2020	EUR	Taux fixe	2023	1 000	291	291	-	-	-
BPI - PAI 2016	EUR	Taux fixe	2025	1 000	529	218	209	102	-
BPI - PAI 2020	EUR	Taux fixe	2028	1 000	1 128	88	233	654	153
Emprunt BNP, CIC et CERA 2022	EUR	Taux fixe	2025	4 050	3 520	1 408	1 408	704	-
Emprunt BPI 2022	EUR	Taux fixe	2030	3 000	3 417	86	86	1 848	1 398
Total autres emprunts				**10 170**	**8 978**	**2 122**	**1 967**	**3 338**	**1 551**
Intérêts courus	EUR			**-**	**39**	**39**	**-**	**-**	**-**
Dette de loyers (1)	EUR	Taux fixe	2026	**644**	**679**	**213**	**203**	**263**	**-**
Total				**14 799**	**12 588**	**3 286**	**2 951**	**4 374**	**1 977**

(1) Dette de loyer relative à IFRS 16

Les sources de financement dont la Société a bénéficié sont principalement les fonds propres apportés par les investisseurs de MaaT Pharma ainsi que les emprunts bancaires auprès des établissements de crédit, les avances remboursables et prêts auprès de Bpifrance et le recours aux dispositifs fiscaux dont notamment le crédit d'impôt recherche.

Se reporter à la note 15 (Emprunts, dettes financières et dettes de loyer), et à la note 17 (Instruments financiers et gestion des risques) des Etats financier IFRS au 31 décembre 2022.

Prêts Garantis par l'Etat (PGE) et autres emprunts

La Société a souscrit deux Prêts Garantis par l'Etat auprès du CIC et de la BNP Paribas selon des modalités similaires. Ces prêts ont été souscrits en septembre 2020 pour un montant total de 1,0 million d'euros (cf. note 15 des Etats financier IFRS au 31 décembre 2022).

Par ailleurs, en juillet 2020, la Société a obtenu un « prêt amorçage investissement » auprès de BPI France pour un montant de 1,0 million d'euros et, en octobre et novembre 2020, deux emprunts auprès du CIC et de la BNP Paribas pour un total de 1,0 million d'euros.

En mars 2021, la Société a demandé une prorogation de 3 ans sur tous les PGE comprenant un différé supplémentaire d'un an. En juin 2021, la Société a obtenu l'accord du CIC et de BNP Paribas et peut ainsi différer le remboursement à partir d'octobre 2022.

Au cours de l'exercice 2022, la Société a obtenu trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1,35 millions d'euros, ainsi qu'un prêt innovation de 3,0 millions d'euros auprès de Bpifrance.

Avances remboursables

Au 31 décembre 2022, la Société détient 5 avances remboursables s'élevant à 2,0 millions d'euros représentant 16% de la dette financière au 31 décembre 2022.

Crédit d'impôt recherche

L'évolution de la créance de Crédit Impôt Recherche se présente comme suit :

Créances sur crédit d'impôt recherche au 31 décembre 2021	**1 956**
Créances fiscale comptabilisée sur l'exercice	3 191
Paiement reçu au cours de l'exercice	- 1 956
Créances sur crédit d'impôt recherche au 31 décembre 2022	**3 191**

8.4 RESTRICTION À L'UTILISATION DES CAPITAUX

Deux restrictions liées à l'utilisation de capitaux concernent un dépôt de 0,1 million d'euros sur un compte à terme donné en garantie pour un emprunt bancaire de 0,5 million d'euros auprès du CIC souscrit en 2020 et un dépôt de 0,2 million d'euros, sur un compte à terme donné en garantie pour un emprunt bancaire de 1,35 millions d'euros auprès du CIC, souscrit en 2022. Les montants concernés sont inclus dans la ligne « Autres actifs non courants ».

8.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et estime, à la date d'approbation du Document d'enregistrement, qu'elle serait en mesure de financer ses activités jusqu'en courant du deuxième trimestre 2024 ; compte tenu de ses plans de développement actuels, de l'opération d'augmentation de capital réalisée en février 2023 d'environ 12,7 millions d'euros, et les équivalents de trésorerie dont elle dispose au 31 décembre 2022, soit 35,2 millions d'euros.

Afin de financer son développement la Société pourrait par la suite avoir recours à d'autres financements par augmentation de capital et/ou à des emprunts. Par ailleurs, pour assurer son financement, la Société pourra également compter sur le versement du CIR, son préfinancement ainsi que des avances remboursables et subventions qu'elle pourrait solliciter dans le futur comme elle a pu le faire par le passé. La Société pourrait en outre conclure des partenariats pour MaaT013, MaaT033 et MaaT03X, qui seraient source de revenus. La société pourrait également avoir recours au financement par crédit-bail aux équipements de production tel que cela a déjà été fait pour financer la mise en place d'un nouveau logiciel de gestion, projet qui s'est terminé fin 2021.

9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

Les travaux de recherche et de développement, les tests précliniques, les recherches biomédicales, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des candidats-médicaments de la Société sont soumis à un cadre législatif et règlementaire complexe et évolutif et ce aussi bien au niveau national, qu'européen et international. Ce contexte règlementaire implique l'intervention à différents niveaux de diverses autorités sanitaires telles que l'Agence Européenne des Médicaments (« **EMA** ») au niveau UE, la *Food and Drug Administration* aux États-Unis (« **FDA** »), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« **ANSM** ») en France et les autorités règlementaires équivalentes dans les autres pays, compétentes en matière de sécurité sanitaire et disposant d'un pouvoir de contrôle et de sanction en

cas de non-respect des réglementations applicables. Ces autorités peuvent prendre toute décision de police sanitaire pendant toutes les phases de développement du candidat-médicament et par la suite, pendant toute la commercialisation du médicament. Elles peuvent dans ce cadre être à l'origine de poursuites pénales.

Ces contraintes règlementaires sont à prendre en compte pour apprécier si un candidat-médicament peut à terme être mis sur le marché, ainsi que pour évaluer le temps et les investissements nécessaires à son développement.

Plus précisément, la Société est soumise aux contraintes règlementaires suivantes :

9.1 REGLEMENTATION DU PRELEVEMENT/COLLECTE D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS (SELLES)

La Société a pour activité le développement et la fabrication de produits de santé à partir du microbiote intestinal (MaaT013 et MaaT033 à partir de selles, MaaT03X pour lequel la Société co-fermente des échantillons de microbiote intestinal). Cette « matière première » d'origine humaine n'avait pas de statut avant la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. En effet, jusqu'à cette loi, en l'absence de définition ou statut spécifique, le microbiote intestinal pouvait être considéré comme entrant dans la catégorie des « éléments et produits du corps humains ». Le législateur français, au travers des lois de bioéthique qui se sont succédées depuis 1994, a encadré dans le Code civil et le Code de la santé publique les activités sur les éléments et produits du corps humain. En particulier, le législateur a réglementé les activités de prélèvement des tissus/cellules et de collecte des produits du corps humain sur une personne vivante en vue de don autour du respect de principes fondamentaux et selon des finalités autorisées dont notamment les finalités thérapeutique et scientifique. Sont également couvertes par la règlementation les autres activités comme la préparation, la conservation, la distribution et la cession des tissus, cellules, produits dits de thérapie cellulaire dérivés des cellules, ou produits du corps humain. Ces activités sont soumises à des obligations règlementaires d'autorisation ou de déclaration auprès d'autorités compétentes différentes selon qu'elles sont réalisées à des fins thérapeutiques ou scientifiques et selon le type d'activité (*i.e.,* activités réalisées à des fins internes pour les propres programmes de recherche : formalité déclarative ; activités à des fins de cession : formalité d'autorisation).

Lorsqu'elles sont réalisées dans le cadre d'une étude clinique, toutes ces activités sont soumises le cas échéant à la réglementation spécifique du Code de la santé publique portant sur les activités de recherches impliquant la personne humaine. Cette règlementation est ainsi applicable à la Société lorsqu'elle met en œuvre de telles recherches.

En outre, et bien que la matière première utilisée par la Société n'était jusqu'à présent pas spécifiquement visée par les dispositions du Code de la santé publique, la Société a toujours appliqué et respecté ces dispositions notamment à l'occasion des activités de collecte à des fins thérapeutique ou scientifique, et en particulier les principes fondamentaux (voir section 9.1.1).

Il convient également de préciser que la réglementation issue du Code de la santé publique est en partie basée sur la règlementation européenne et en particulier la Directive 2004/23 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains lorsqu'elles sont destinées à des applications humaines.

La règlementation européenne ne fait actuellement référence qu'aux tissus et cellules.

Un premier enjeu se situe donc, dans un futur plus ou moins proche, au niveau de la qualification juridique du microbiote intestinal dans un environnement règlementaire appelé à évoluer à court terme. En effet, au niveau européen, la révision de la Directive 2004/23/CE et plus largement de la règlementation des substances d'origine humaine (« règlementation SoHo ») est à l'œuvre et plusieurs pistes d'évolution sont à l'étude ce qui pourrait avoir pour conséquence de donner un statut juridique au microbiote intestinal (ou le cas échéant aux selles). Une proposition de Règlement a été présentée le 14 juillet 2022 par la Commission européenne déclenchant la mise en œuvre d'une procédure législative au niveau de l'Europe qui devrait aboutir à son terme à un Règlement d'application directe dans l'ordre juridique interne français et remplacer

la Directive 2004/23/CE. Le texte est actuellement discuté par le Conseil de l'Union Européenne et sera ensuite discuté en première lecture au niveau du Parlement européen. D'après l'exposé des motifs du texte, le microbiote intestinal entrerait dans le champ d'application du futur Règlement. Le recrutement, la sélection des donneurs et le contrôle des dons pourraient être encadrés par cette nouvelle réglementation au niveau européen. Le partenaire Biofortis de la Société, qui réalise la collecte de selles devraient donc être en phase avec cette réglementation quand elle sera implémentée. Les étapes, au-delà de la collecte, sont encadrés par la réglementation du médicament. Il n'est donc pas envisagé de changement concernant la fabrication des produits de MaaT Pharma.
Les préparations hospitalières devront appliquer ce nouveau règlement SoHO.

En France, la règlementation a très récemment évolué sur les selles d'origine humaine destinées à une utilisation thérapeutique. La loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique a exclu les selles des produits issus du corps humain et comporte notamment des dispositions relatives au recueil des selles (voir section 9.1.2). Les modalités d'application de ces dispositions seront déterminées par décret en attente de publication. Un projet de décret relatif à l'encadrement de l'activité de collecte de selles et de l'importation de selles et de préparations de microbiote fécal a d'ores et déjà été soumis au conseil d'État. Ce projet de décret concerne les modalités d'application de l'article 35 de la loi de Bioéthique, et définit les modalités d'application de l'encadrement de la collecte de selles et de l'importation de selles et de préparations de microbiote fécal.
Il fixe les principes éthiques afférents au don de selles, aux fins de protéger les donneurs de selles et les receveurs de médicaments contenant du microbiote fécal.
MaaT Pharma suit l'évolution de cette évolution de la législation et des futures bonnes pratiques afin d'aligner ses propres processus et deux de ses partenaires, notamment Biofortis qui collecte les selles.

Un 2ème enjeu intrinsèquement lié au 1er se situe au niveau du statut juridique du produit fini constitué à partir du microbiote intestinal (*i.e.* la préparation de microbiote fécal).

En France, le microbiote fécal est considéré comme un médicament au sens de l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique (*i.e.*, au regard dela position de l'ANSM en France qui le considère dans ses dernières recommandations émises sur le sujet soit comme une préparation magistrale soit comme un médicament expérimental, et qui a également autorisé MaaT013 comme spécialité pharmaceutique), ce qui implique le respect des normes spécifiques et relatives notamment aux bonnes pratiques de fabrication.
En fonction de l'issue des débats européens, et selon le statut juridique du microbiote intestinal le cas échéant, la France pourrait devoir adapter sa législation interne.

En tout état de cause, en l'état actuel des textes, la Société respecte les recommandations existantes de l'ANSM (document intitulé « La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques ») quant au contrôle des selles, ainsi que les bonnes pratiques applicables à la fabrication des produits de microbiote fécal.

9.1.1 Principes fondamentaux

Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur, lequel est révocable à tout moment. L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin.

Aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits.

Toutefois, les frais afférents au prélèvement ou à la collecte sont intégralement pris en charge par l'établissement de santé chargé d'effectuer le prélèvement ou la collecte. *A fortiori*, aucune rémunération à l'acte ne peut être perçue par les praticiens effectuant des prélèvements de tissus et de cellules en vue de don au titre de cette activité. Plus généralement, aux termes de la règlementation SoHo (article 12) l'interdiction de tout paiement ne fait pas obstacle à la mise en place d'une indemnisation des donneurs rigoureusement limitée à la couverture des dépenses et désagréments liés au don.

L'importateur des tissus, cellules et produits en question doit également s'assurer que ceux-ci ont été prélevés ou collectés en conformité avec les exigences réglementaires.

Par ailleurs, les éléments et produits du corps humain ne peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques si le risque mesurable en l'état des connaissances scientifiques et médicales encouru par le receveur potentiel est supérieur à l'avantage escompté pour celui-ci.

Enfin, des systèmes de vigilance portant sur les éléments et produits du corps humain, les produits, autres que les médicaments qui en dérivent et les dispositifs médicaux les incorporant, doivent être mis en place.

9.1.2 Evolutions futures

Dans le cadre de la loi relative à la bioéthique du 2 août 2021, le législateur français a pris spécifiquement en considération les selles en les excluant du régime des éléments et produits du corps humain. L'analyse d'impact du texte dont un passage est reproduit ci-après est à cet égard très parlante :
« ***Les selles ne sont pas considérées comme un élément constitutif du corps humain en tant que tel*** *en ce qu'elles sont le résultat du processus de digestion et sont* ***donc issues d'une transformation effectuée par le corps humain en vue de leur élimination*** *par celui-ci. Elles sont entre autres* ***constituées de cellules mortes, de bactéries et de virus.*** *Elles constituent donc la* ***matière première de départ pour la fabrication de microbiote fécal****. De ce fait, le microbiote n'est pas soumis à la règlementation applicable aux produits et éléments du corps humain dans le code de la santé publique à l'instar des cellules, tissus, organes, sang et gamètes.* ».

L'article 35 de la loi donnant lieu aux nouveaux articles L. 513-11-1 du Code de la santé publique et suivants encadre l'activité de collecte de selles destinées à la préparation de microbiote fécal utilisé à des fins thérapeutiques (*i.e.*, à l'exclusion donc de la collecte effectuée dans le cadre d'une RIPH) en prévoyant l'autorisation par l'ANSM des établissements ou organismes réalisant cette collecte (centres de collecte). Les activités de collecte, de contrôle, de conservation, de traçabilité et le transport des selles effectuées par ces établissements ou organismes devront être réalisées en conformité avec les règles de bonnes pratiques définies par l'ANSM. Ces règles de bonnes pratiques, en attente de publication par l'ANSM, comprendront notamment les règles de sélection clinique et biologique applicables à la collecte de selles.

9.2 DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

Les études précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté, qui se traduit ici par l'absence de pathogène, et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance et de l'activité et du comportement du candidat-médicament *in vitro* et chez l'animal (*in vivo*) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et règlementaires applicables, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« **BPL** »). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités règlementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

9.3 ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME

Les études cliniques portant sur des médicaments sont communément conduites en trois phases (Phase I, II et III), généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes combinaisons thérapeutiques. Chaque phase doit atteindre des objectifs et conditions nécessaires, au service du mieux-être des patients, avant le démarrage d'une nouvelle phase. Des essais, parfois nommés essais de Phase IV, sont également conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché et visent à obtenir des données sur le médicament en vie réelle dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase IV en tant que condition d'approbation.

Les essais cliniques, qui peuvent être conduits aux États-Unis, en Europe ou dans le reste du monde, sont menés dans le respect de la règlementation applicable du pays dans lequel ils sont mis en œuvre, et peuvent

être soumis (ce qui est le cas pour les essais cliniques de médicament) à l'autorisation préalable de l'autorité nationale compétente et à l'avis favorable des comités d'éthique indépendants de chacun des pays. Ces autorités règlementaires peuvent refuser d'autoriser l'essai clinique ou demander des modifications du protocole. Une fois l'essai clinique autorisé, elles disposent d'un pouvoir de contrôle qui peut aller jusqu'à suspendre l'essai.

Dans la plupart des pays, la conduite des essais cliniques doit respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human* Use (« **ICH** »). Des bonnes pratiques ont également été définies au niveau européen et national comme en France.

La conduite des essais cliniques de médicament doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui vont être administrés le ou les produits concernés. Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits administrés sont résumés dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

9.3.1 Autorisation des essais cliniques

9.3.1.1 Dans l'Union Européenne (UE)

Le cadre réglementaire européen actuel est issu du Règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, entré en application le 31 janvier 2022, avec la mise en fonction du portail CTIS (Clinical Trial Information System). Ce Règlement, directement applicable dans tous les Etats membres de l'UE, harmonise les processus de soumission, l'évaluation et la surveillance des essais cliniques, et consacre notamment les points suivants :

- Un point d'entrée unique et commun pour les 27 Etats membres (+Islande, Liechtenstein et Norvège) pour le dépôt des demandes d'autorisation d'essais cliniques via le portail CTIS associé à la base de données de l'UE. L'évaluation des demandes inclut une partie commune évaluée conjointement par tous les participants membres de l'UE, et une partie nationale couvrant les aspects éthiques et opérationnels de l'essai évalués par chaque membre de l'UE indépendamment. Une décision unique couvrant tous les aspects de la demande sera ainsi délivrée par chacun des États membres concernés. Le portail CTIS remplace Eudra-CT.
- Une transparence accrue en ce qui concerne les essais cliniques autorisés dans l'UE : la base de données de l'UE sera une source d'informations publique, sans préjudice de la protection des données personnelles, de la protection des informations commerciales confidentielles et de la protection de la communication confidentielle entre le pays membre et la supervision des essais entre les États membres. L'information publique inclura, pour les médicaments en cours de développement, l'autorisation de l'essai clinique, les informations générales sur l'essai, et un résumé des résultats finaux.

Avant l'adoption du Règlement, les promoteurs devaient soumettre des demandes d'essais cliniques séparément aux autorités nationales compétentes et aux comités d'éthique de chaque pays afin d'obtenir l'autorisation de mener un essai clinique. Le Règlement leur permet désormais de soumettre une seule demande en ligne, via le portail CTIS, pour obtenir l'autorisation de réaliser un essai clinique dans plusieurs pays européens, ce qui rend plus efficace la réalisation des essais multicentriques multinationaux. Le Règlement permet également aux États membres de l'UE d'évaluer et d'autoriser ces demandes ensemble, via le CTIS. Le principe du guichet unique mis en place est l'évolution majeure de ce Règlement, l'objectif étant d'encourager l'innovation et la recherche dans l'UE, en facilitant la réalisation d'essais cliniques de grande envergure dans plusieurs États membres de l'UE/pays de l'EEE.

Ainsi, selon le régime actuel, comme sous le régime de la directive, un essai clinique ne peut commencer qu'après avoir été autorisé via la procédure d'autorisation commune aux Etats concernés. De même, toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSAR) à un médicament expérimental survenant au cours dudit essai clinique doivent être signalées par le promoteur sans délai par voie électronique à la base de données Eudravigilance.

Une période transitoire de 3 ans s'est ouverte à partir de l'entrée en application du Règlement pour une transition complète et aboutie vers la nouvelle règlementation au 31 janvier 2025.
Dans le cadre de cette période de transition, la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques continuera de s'appliquer dans les cas suivants :

- Dossiers de demande d'essai clinique déposés avant l'entrée en application du Règlement ;
- Dossiers de demande d'essai clinique déposés jusqu'au 31 janvier 2023, lorsque le promoteur choisit le régime de la directive.

Au terme de la troisième année, soit au 31 janvier 2025, seul le Règlement relatif aux essais sera applicable et tous les essais cliniques de médicament relèveront de son régime. Les essais cliniques encore en cours à cette date, approuvés au titre de la directive, devront avoir été mis en conformité avec le Règlement et basculés vers le CTIS.

Les essais en cours de la Société ont été régulièrement autorisés selon la règlementation applicable.
Ainsi, la Société peut procéder au changement de régime juridique des essais en cours dès à présent et jusqu'à la fin des trois années de transition, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre ou de suspendre l'essai clinique, en tenant compte du délai nécessaire pour la procédure d'autorisation au titre du Règlement (60 jours au maximum). A cet égard, le changement de régime impose à la Société d'évaluer la conformité des essais cliniques aux exigences du Règlement et de s'assurer de cette conformité.

A noter que les essais cliniques nécessitent le traitement de données personnelles et en particulier de données de santé soumises à la règlementation relative à la protection des données, à savoir le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données dit « **RGPD** » et en France la loi Informatique et Libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée récemment par l'ordonnance n°2018-1125 du 12 Décembre 2018). La France a utilisé la marge de manœuvre laissée par l'article 9 du RGPD et a strictement encadré le traitement des données de santé. Elle a notamment élaboré par l'intermédiaire de la CNIL des méthodologies de référence en matière de recherche auxquelles peuvent se conformer les promoteurs en soumettant des déclarations de conformité ; dans ce cas, ils n'ont pas à solliciter une demande d'autorisation de traitement auprès de la CNIL. A l'inverse, si les promoteurs ne respectent pas le champ d'application des méthodologies de référence applicables, ils doivent demander une autorisation ad-hoc à la CNIL. Le respect de ces méthodologies de référence, ou le cas échéant l'obtention d'une autorisation de la CNIL sont un préalable à la mise en œuvre d'essais cliniques, et impliquent le respect des exigences du RGPD et des dispositions spécifiquement applicables aux traitements des données de santé.

9.3.1.2 Aux États-Unis

Aux États-Unis, une demande pour un nouvel essai clinique, appelée *Investigational New Drug* (« **IND** » règlementation issue du *Code of Federal Regulations Title 21*) doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. Un essai ne peut démarrer que s'il a obtenu une autorisation de la FDA et d'un comité d'éthique indépendant (*Institutional Review Board* – « **IRB** »).

Cette demande inclut les données scientifiques précoces ainsi que le dossier pharmaceutique, les données précliniques et cliniques (le cas échéant), y compris le protocole clinique. À défaut d'objection de la FDA, la demande d'IND entre en vigueur 30 jours après sa réception par la FDA. Ce délai vise à permettre à la FDA d'examiner l'IND afin de déterminer si des sujets humains de recherche seront exposés à des risques déraisonnables pour la santé. À tout moment durant ou après ce délai de 30 jours, la FDA peut demander la suspension des essais cliniques, que ceux-ci soient envisagés ou en cours, et demander des informations supplémentaires. Cette suspension temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert.

En plus des exigences liées à une demande d'IND, un IRB, représentant chaque institution participant à l'essai clinique doit examiner et approuver le plan concernant tout essai clinique avant le démarrage de celui-ci au sein de cette institution, et l'IRB doit conduire un examen permanent et réapprouver l'étude au minimum une fois par an. L'IRB doit examiner et approuver, notamment, le protocole d'étude et les informations sur le consentement éclairé devant être remis aux sujets de l'étude. Un IRB doit agir

conformément aux réglementations de la FDA. Un IRB peut suspendre ou annuler l'autorisation d'un essai clinique au sein de son institution, ou d'une institution qu'il représente, si l'essai clinique n'est pas réalisé conformément aux exigences de l'IRB ou si le candidat-médicament a été associé à de graves effets inattendus sur les patients.

Les essais cliniques doivent être conduits en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (« **GCP** »).

Les principaux objectifs de la FDA lors de l'examen d'une IND sont d'assurer la sécurité et le respect des droits des patients et de veiller au caractère adéquat de la qualité de la recherche afin de permettre une évaluation de la sécurité, pureté et efficacité du composé. La décision de cesser le développement d'un composé peut être prise par un organisme de l'autorité sanitaire tel que la FDA, un IRB ou comité d'éthique, ou par la Société pour différentes raisons. De plus, certains essais sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'essai, connu sous le nom de conseil ou comité de surveillance des données. Ce groupe autorise ou non la poursuite d'un essai à des points de contrôle désignés sur la base de l'accès unique du groupe aux données disponibles de l'étude. Le développement peut être suspendu ou interrompu durant toute phase d'essais cliniques s'il est déterminé que les participants ou patients sont exposés à un risque inacceptable pour la santé. La Société peut procéder à la suspension ou à l'interruption du développement pour tout autre motif en fonction des objectifs évolutifs de la Société et/ou de l'environnement concurrentiel.

9.4 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'une fois l'autorisation de commercialisation obtenue auprès des autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'EMA ou l'ANSM (pour la France) ou la FDA (pour les Etats-Unis).

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande de NDA (*New Drug Application*) / BLA (*Biologic License Application*) pour les États-Unis, qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (*Common Technical Document*). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Le dossier décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, ainsi que les études non-cliniques et cliniques.

Dans l'espace économique européen (« **EEE** »), lequel est composé des 27 États membres de l'Union Européenne et de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées soit au niveau européen (AMM européenne), soit au niveau national (AMM nationale).

9.4.1 Dans l'Union Européenne (UE)

Au niveau européen, la règlementation applicable résulte de la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain transposées en France dans le Code de la santé publique. La procédure communautaire de délivrance d'AMM est quant à elle issue du Règlement (CE) n°726/2004. Des dispositions spécifiques à certains types de médicament comme les médicaments de thérapie innovante ou les médicaments à usage pédiatrique font l'objet de dispositions spécifiques (Règlement (CE) n° 1394/2007, règlement (CE) n°1901/2006).

L'AMM européenne est délivrée au niveau central par la Commission Européenne selon la procédure centralisée, sur avis du Comité des Médicaments à Usage Humain (« **CHMP** ») de l'EMA, et elle est valide dans l'ensemble de l'EEE. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, tels que les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète, des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée dans l'EEE ou pour les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou qui sont dans l'intérêt de la santé publique dans l'UE.

Les AMM nationales sont délivrées par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et ne sont valables que sur leur territoire. Les AMM nationales peuvent être délivrées pour les produits qui ne tombent pas dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Selon les procédures décrites ci-dessus, l'EMA ou l'autorité compétente de l'État membre de l'EEE doit, avant d'accorder une AMM, faire une évaluation du rapport bénéfice/risque du produit à partir de critères scientifiques de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité.

La délivrance de l'AMM dépend des éléments fournis à l'appui de la demande qui doit être conforme aux exigences règlementaires et qui comporte un nombre important de données relatives notamment aux résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, au mode de fabrication, avec l'autorisation de fabrication, au système de pharmacovigilance, un plan de gestion des risques (PGR) etc.

Un médicament peut être retiré du marché, soit directement par le le fabricant, soit à la demande des autorités de santé compétentes (décision de police sanitaire) lorsqu'apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

A côté de la règlementation encadrant les autorisations de commercialisation des médicaments, d'autres cadres règlementaires s'appliquent. Sont notamment encadrées par les règlementations nationales :

(i) la délivrance des autorisations de fabrication des médicaments qui implique notamment de respecter les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments, et d'utiliser seulement des substances actives fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution des substances actives. Les installations ainsi autorisées peuvent aussi faire l'objet d'inspections par les autorités compétentes ;

(ii) ainsi que la promotion des médicaments.

9.4.2 Aux Etats-Unis

Aux États-Unis, la FDA régit la mise sur le marché des médicaments en application de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, ou FDCA (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*), la loi sur le service de santé publique (PHSA, *Public Health Service Act*) et de leurs décrets d'application. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. L'obtention des autorisations et la mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur au niveau fédéral, étatique, local et à l'étranger nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières.

Aux États-Unis, la FDA régit les produits pharmaceutiques conformément aux dispositions de la FDCA. Les demandes de BLA ou NDA comprennent des informations sur le produit et sa fabrication pour déterminer si les méthodes utilisées pour la fabrication du médicament et les contrôles utilisés pour maintenir la qualité du médicament sont adéquats, sur les études précliniques et cliniques et sur l'étiquetage. Aussi, les étapes à franchir avant d'obtenir une autorisation de commercialisation d'un médicament aux États-Unis sont en général les suivantes :

1. réalisation d'essais précliniques préalables en laboratoire, études sur animaux et de formulation en conformité avec la réglementation de la FDA relative aux bonnes pratiques de laboratoire (« **GLP** ») ;
2. soumission d'une demande d'IND auprès de la FDA en vue d'un premier essai clinique aux États-Unis chez l'homme, celle-ci devant être acceptée avant le commencement de cet essai ; puis maintenue pour les essais cliniques suivants ;
3. autorisation par un comité d'examen institutionnel indépendant (« **IRB** »), représentant chaque site clinique, avant le commencement de chaque essai clinique ;
4. réalisation d'essais cliniques sur l'homme adéquats et bien contrôlés dans le but d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit pour chaque indication, et conduits en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (« **GCP** ») ;
5. préparation et soumission à la FDA d'une NDA ;
6. acceptation, examen et approbation de la NDA par la FDA, avec examen éventuel par un comité consultatif ;

7. réalisation par la FDA d'une inspection des installations de fabrication dans lesquelles le produit ou les composants de celui-ci sont fabriqués ; cette inspection a pour but d'évaluer leur conformité avec les bonnes pratiques de fabrication actuelles (« **cGMP** ») ;
8. réalisation par la FDA d'audits sur les sites d'essais cliniques afin de garantir leur conformité vis-à-vis des GCP et l'intégrité des données cliniques ;
9. engagement du demandeur à se conformer aux éventuelles exigences post-AMM, notamment sous la forme d'un programme de Stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS / *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) et à réaliser les études post-AMM imposées par la FDA.

Le moindre incident de conformité avec la réglementation en vigueur aux États-Unis lors du processus de développement d'un médicament, du processus d'autorisation ou après l'autorisation obtenue risque d'exposer le demandeur et/ou le sponsor à diverses sanctions administratives et judiciaires, et notamment : suspension clinique, refus de la FDA d'autoriser les demandes, retrait d'une autorisation, retards dans les importations/exportations, courriers d'avertissement et autres courriers exécutoires, rappels de produits, saisies de produits, suspension totale ou partielle de production ou de distribution, injonctions, amendes, refus d'adjudication de marchés publics, restitution, prélèvement sur bénéfices, ou investigations et condamnation à des peines civiles ou pénales à l'initiative de la FDA et du Department of Justice ou d'autres instances gouvernementales.

Pour résumer, les essais cliniques, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la distribution, la tenue de registres, la publicité, la promotion, l'importation et l'exportation, la commercialisation, entre autres, des candidats-médicaments de la Société sont régis par de nombreux textes réglementaires rédigés par les instances gouvernementales applicables aux États-Unis et dans d'autres pays.

Qu'il s'agisse du marché européen ou du marché américain, le processus d'autorisation nécessite beaucoup de temps, d'efforts et de moyens financiers, sans aucune garantie quant à l'obtention de l'autorisation ou son calendrier.

9.4.3 Dérogations aux procédures usuelles d'autorisation de mise sur le marché permettant un accès plus précoce

Certaines dérogations existant parallèlement à la procédure usuelle décrite ci-dessus permettent soit un accès précoce au médicament avant l'AMM soit une accélération des délais d'obtention de l'AMM et donc une commercialisation plus rapide des médicaments.

Dans l'UE, pour les procédures accélérées, il s'agit de :

- l'AMM conditionnelle (article 14, paragraphe 7 du Règlement (CE) n° 726/2004, Règlement (CE) n° 507/2006). : elle est valide seulement un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète et du manque de données du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le bénéfice/risque du médicament ;
- l'évaluation accélérée (article 14, paragraphe 9 du Règlement (CE) n° 726/2004) : la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ainsi qu'une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la Phase II/III) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et dialogues tout au long du développement ;
- l'AMM pour circonstances exceptionnelles (concerne en particulier les pathologies rares) (article 14, paragraphe 8 du Règlement (CE) n° 726/2004): une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut présenter des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'emploi (par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients).

Pour les procédures d'accès précoce, il s'agit du « *compassionate use* » ou « usage compassionnel » mis en place par l'article 83 du Règlement CE n°726/2004 (22) qui introduit un cadre juridique pour l'utilisation de médicaments en cours d'essais cliniques, ou ayant fait l'objet d'une demande d'AMM, pour des patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, et qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. L'EMA doit être informée lorsqu'un recours à l'usage compassionnel est décidé par un Etat membre, la mise en œuvre restant de la compétence de l'Etat concerné. Le CHMP peut adopter des avis sur les conditions d'utilisation, de distribution ou encore sur les patients cibles qui doivent être pris en compte par l'Etat membre. Cet usage concerne un groupe de patient.

En France, un dispositif d'accès précoce ou dérogatoire avait aussi été décliné dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc) ou nominative (ATUn) dont a bénéficié la Société.

Le dispositif, qui combinait d'autres procédures propres à la France, manquait de lisibilité. Il a été refondu par la loi du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 et, depuis son entrée en vigueur depuis le 1er juillet 2021 suite à la parution du décret n°2021-869 du 30 juin 2021, seuls deux régimes subsistent : l'accès précoce et l'accès compassionnel, l'objectif étant de renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique.

Les autorisations dans ce cadre peuvent être suspendues ou retirées par les autorités compétentes lorsque les conditions de leur délivrance ou les engagements de l'entreprise exploitant le médicament n'ont pas été respectées ou pour des motifs de santé publique.

Depuis juillet 2019, MaaT Pharma bénéficie d'une ATUn qui a migré sous le dispositif de « accès compassionnel » depuis le 1er juillet 2021 pour traiter la Maladie du greffon contre l'hôte grades III à IV à composante digestive.

A noter que la loi du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 a poursuivi le développement d'un cadre d'accès précoce en instaurant à titre expérimental un dispositif dit « d'accès direct » (article 62), dans lequel les entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques ne faisant pas l'objet, dans une indication particulière, d'une autorisation d'accès précoce mais disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, peuvent voir leur produit pris en charge directement après l'avis de la HAS pendant une durée maximale d'un an dans certains établissements de santé.

Aux États-Unis, la FDA est autorisée à donner à certains médicaments une désignation induisant une procédure accélérée ou de support, s'ils visent à répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement d'une maladie ou à traiter une infection grave ou susceptible d'entraîner la mort :

- procédure dite d' « *accelerated approval* » : elle est destinée à mettre sur le marché des produits prometteurs traitant des pathologies graves sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Ainsi, un résultat de substitution ou marqueur (« *surrogate endpoint* ») est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considérée comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Cette procédure correspond à la procédure dite d'« AMM conditionnelle », en Europe ;

- procédure de « *priority review* » : elle est utilisée pour les médicaments traitant des pathologies graves et présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit et qu'il est de 6 mois (au lieu de 10). Cette procédure correspond à la procédure dite d'« évaluation accélérée » en Europe ;

- désignation « *fast track* » : la FDA peut donner à un produit la désignation « *fast track »* s'il vise, seul ou en association avec d'autres médicaments, à traiter une maladie ou infection grave ou susceptible d'entraîner la mort et s'il possède un potentiel avéré pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits en lien avec cette maladie ou infection. Si un médicament se voit attribuer la désignation « *fast track »*, les promoteurs auront probablement de nombreux échanges avec la FDA. De plus, la FDA peut examiner certaines sections de la NDA d'un médicament assorti d'une

désignation « *fast trac*k », et ce de façon continue, avant que le dossier ne soit soumis en intégralité. La désignation de « *fast trac*k » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « *priority review* » ni d'« *accelerated approval* » ;

- désignation « *breakthrough* » : la FDA peut attribuer la désignation « *breakthrough* » à un médicament s'il vise à traiter une infection grave et si les preuves cliniques préliminaires démontrent que le produit apportera une amélioration substantielle au regard d'un ou plusieurs critères importants sur le plan clinique par rapport à d'autres thérapies. Cette désignation confère les mêmes avantages que la désignation « *fast track* », mais elle permet en plus de bénéficier d'un accompagnement intensif de la FDA pour faciliter le développement et d'un engagement organisationnel de l'agence à cette fin.

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence.

9.5 REGLEMENTATION APPLICABLE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX

Les dispositifs médicaux doivent répondre à des contraintes réglementaires strictes et régulièrement renforcées visant à assurer la sécurité des patients.

Le socle de la réglementation européenne applicable aux dispositifs médicaux a récemment évolué et résulte du Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 entré en application depuis le 26 mai 2021. Ce Règlement, qui a abrogé la directive 93/42/CEE, vise à développer une réglementation européenne unifiée et renforcée, aux termes de laquelle :

- les organismes notifiés sont placés sous contrôle européen pour une meilleure harmonisation des pratiques et un renforcement de leur obligations ;
- un groupe de coordination des autorités nationales et de nouveaux mécanismes de coopération étroite, notamment pour une surveillance du marché coordonnée ;
- les dispositions de vigilance post-commercialisation sont améliorées avec la mise en place d'une base européenne des incidents et l'obligation faite aux fabricants, sous contrôle des organismes notifiés, de produire des rapports périodiques de sécurité (PSUR) ;
- les obligations en matière d'évaluation clinique sont renforcées notamment par le recours aux investigations cliniques qui devient un préalable obligatoire à la mise sur le marché des dispositifs de classe III ;
- la transparence et la traçabilité sont améliorées, notamment par la mise en œuvre des bases de données européennes accessibles aux autorités et/ou au public ;
- la traçabilité des dispositifs médicaux est renforcée et l'évolution des dispositifs médicaux et l'introduction de nouvelles technologies sont pris en compte.

Ce Règlement constitue une évolution importante et a un impact sur tous les acteurs de la chaîne de valeur des dispositifs médicaux (fabricants, distributeurs, importateurs, organismes notifiés, etc.) qui voient leur obligations renforcées et précisées pour certains.

La Société a mis au point un dispositif de recueil de selle et un dispositif pour administrer MaaT013 répondant à la qualification de dispositif médical et qui ont été certifiés dans le respect de la règlementation applicable.

9.6 ENCADREMENT DES RELATIONS AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET AVEC LES RESPONSABLES DES ETABLISSEMENTS HOSPITALIERS PUBLICS PASSANT DES MARCHES PUBLICS

9.6.1 Encadrement des relations avec les professionnels de santé en Europe

Dans le but de moraliser les relations entre l'industrie et les professionnels intervenant dans le domaine de la santé, de nombreux Etats ont adopté des réglementations visant à restreindre ces relations et à les rendre plus transparentes.

En France par exemple, les relations entre les entreprises produisant ou commercialisant des produits de santé ou assurant des prestations associées à ces produits et les professionnels de santé sont encadrées par les dispositifs communément appelés « anti-cadeaux » et « transparence ».

Le dispositif anti-cadeau a été refondu en 2017 (Ordonnance du 19 janvier 2017) mais l'ensemble des applications n'a été publié que récemment et le nouveau dispositif est applicable seulement depuis le 1er octobre 2020.

Le principe reste inchangé, à savoir l'interdiction pour les industriels du secteur de la santé de proposer ou d'offrir des avantages (en espèces ou en nature, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte) à des professionnels de santé (sont aussi visés les *« fonctionnaires et agents des administrations de l'Etat, des collectivités territoriales et de leurs établissements publics ou de toute autre autorité administrative qui élaborent ou participent à l'élaboration d'une politique publique en matière de santé ou de sécurité sociale ou sont titulaires de pouvoirs de police administrative à caractère sanitaire »)*. Ce principe d'interdiction ne se limite toutefois plus aux seuls produits pris en charge par la sécurité sociale mais a été étendu à l'ensemble des entreprises fabricant et commercialisant des produits de santé ou fournissant des prestations de santé. En outre, les bénéficiaires de tels avantages prohibés ne se limitent plus aux seuls professionnels de santé mais intègrent aujourd'hui également les étudiants se destinant à de telles professions et les associations regroupant ces professionnels et/ou ces étudiants.

Certaines dérogations limitativement énumérées sont cependant prévues à ce principe d'interdiction, telles que la rémunération, l'indemnisation et le défraiement d'activités de recherche, de valorisation de la recherche, d'évaluation scientifique, de conseil, de prestation de services ou de promotion commerciale. Depuis le 1er octobre 2020, selon les montants en jeu, ces conventions doivent soit être déclarées par les industriels dans les 8 jours précédant l'octroi de l'avantage, soit être autorisées par l'Ordre concerné ou une Agence Régionale en Santé en fonction du type de bénéficiaire.

L'objectif est d'assurer que les professionnels de santé, dans le choix qu'ils font d'un produit de santé, ne soient guidés que par des considérations d'ordre médical. En cas de non-respect de cette réglementation, en plus d'un risque important pour leur réputation, les entreprises et professionnels concernés peuvent faire l'objet de sanctions pénales importantes ainsi que, pour ces derniers, de sanctions disciplinaires.

Le dispositif transparence permet quant à lui un accès des citoyens à certaines informations sur un site internet afin qu'ils puissent apprécier plus objectivement les relations entre les acteurs de santé (*i.e.*, liste large comprenant les professionnels de santé relevant de la quatrième partie du Code de la santé publique, les associations de professionnels de santé, les étudiants, les associations d'usagers du système de santé, les établissements de santé, les académies, fondations, sociétés savantes et sociétés ou organismes de conseil intervenant dans le secteur des produits ou prestations du secteur sanitaire etc.) et les entreprises produisant, commercialisant des produits de santé ou assurant des prestations associées à ces produits.

Aux termes de cette réglementation, les entreprises concernées doivent rendre publiques les principales informations relatives aux relations qu'elles entretiennent avec les professionnels de santé, tels que les rémunérations ou les avantages versés, et les conventions conclues, le bénéficiaire direct et final, la typologie de la convention. Les entreprises omettant sciemment de rendre publiques ces informations peuvent faire l'objet de sanctions pénales.

9.6.2 Encadrement des relations avec les professionnels de santé hors Europe : exemple de la réglementation américaine

Des dispositifs de transparence et de régulation des conflits d'intérêts existent dans d'autres pays où la Société compte réaliser ses études cliniques et commercialiser ses produits en cas d'obtention des autorisations, approbations et certifications nécessaires.

Aux Etats-Unis, les obligations de transparence découlent du *Physician Payment Sunshine Act* (le « **Sunshine Act** »), adopté en mars 2010 dans le cadre de la loi américaine « *The Patient Protection and Affordable Care* » et mise en œuvre au travers de différents règlements adoptés par les « *U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services* » (l'organisme qui fixe les modalités de remboursement des soins de santé aux Etats-Unis, le « **CMS** ») en février 2013.

Le Sunshine Act impose par principe aux fabricants de médicaments, de dispositifs médicaux et de produits biologiques, et distributeurs établis aux Etats-Unis ou ayant des activités aux Etats-Unis, et impliqués dans la fabrication ou commercialisation d'au moins un dispositif médical couvert par l'un des 3 régimes de santé américains (*Medicare*, *Medicaid*, et le Programme d'assurance-maladie pour enfants SCHIP) de communiquer au CMS des informations relatives à tout paiement ou transfert de valeur, direct ou indirect, au profit de médecins ou hôpitaux universitaires (incluant par exemple l'hospitalité, le remboursement de frais de transport, le versement d'honoraires) et des informations y afférant. Les informations ainsi déclarées sont rendues publiques via le site internet du « *Open Payment Program* » géré par le CMS.

Le Sunshine Act définit les « paiements ou autres transferts de valeur » comme tout transfert de toute valeur tels que les repas, les honoraires ou encore les remboursements de frais de voyage. Néanmoins, certains paiements sont expressément exclus de cette définition, notamment le matériel éducatif et les contributions en nature pour des œuvres de charité.

Les informations devant être divulguées au CMS pour chaque paiement ou transfert de valeur doivent comprendre (i) le nom et l'adresse du destinataire, (ii) le montant et la date du paiement ou transfert, (iii) la forme du paiement ou du transfert (monétaire ou en actions), (iv) la nature du paiement ou du transfert (honoraires, cadeaux ou frais de représentation).

Le défaut de communication de ces informations en temps utile est sanctionné par des pénalités financières. La connaissance d'un défaut de communication au CMS est également sanctionnée d'une amende civile. La divulgation d'un paiement ou d'un transfert de valeur, d'une détention ou d'un investissement, dans la base d'information publique, conformément au Sunshine Act, ne signifie pas nécessairement que les personnes en question ont été engagées dans des conduites répréhensibles ou illégales. Cependant, révéler un paiement conformément au Sunshine Act ne les protège pas de toute responsabilité légale au regard d'autres lois, notamment le « *Anti-Kickback Statute* ».

Le pendant de la réglementation anti-cadeaux française se retrouve aux Etats-Unis dans l'*Anti-Kickback Statute*. Cette loi pénale interdit par principe l'offre, le paiement ou la sollicitation d'un avantage visant à inciter un professionnel de santé à prescrire. En effet, est considéré comme un crime par l'*Anti-Kickback Statute*, le fait de faire une offre, effectuer un paiement, solliciter ou recevoir un bien de valeur afin de favoriser ou récompenser l'usage, la recommandation, la commande ou l'achat de matériels médicaux ou de services financés par un programme de couverture médicale fédérale. La violation de cette loi est susceptible d'être sanctionnée par une amende, des sanctions administratives, une peine de prison ou une exclusion de la participation aux programmes fédéraux de soins.

Enfin, les règles relatives aux lanceurs d'alerte permettent également à un citoyen qui a connaissance d'une éventuelle violation par un fabricant de dispositifs médicaux ou pharmaceutique dans ses relations avec les professionnels de santé, d'intenter une action au nom du Gouvernement.

10 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

10.1 PRINCIPALES TENDANCES ET CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE PERFORMANCE FINANCIERE DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2022

Le 17 février 2023, la Société a réalisé une augmentation de capital d'environ 12,7 millions d'euros souscrite par ses principaux actionnaires, Seventure Partners, Fonds PSIM représenté par Bpifrance Investissement, Biocodex, Invus, Céleste Management, Skyviews Life Sciences et Tocqueville. Les fonds levés contribueront ainsi à financer le développement de la bioproduction de la Société et les essais cliniques en cours et lui permettront de couvrir ses besoins de trésorerie jusqu'au courant du deuxième trimestre 2024.

10.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, CONTRAINTE, ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ

Les objectifs de la Société ne constituent pas des données prévisionnelles, résultant d'un processus budgétaire, mais de simples objectifs résultant des orientations stratégiques de la Société. Ces objectifs sont fondés sur des données et des hypothèses considérées, à la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, comme raisonnables par la direction de la Société. Ces données et hypothèses sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en fonction notamment de l'évolution de l'environnement économique, financier, concurrentiel, comptable ou fiscal ou en fonction d'autres facteurs dont la Société n'aurait pas connaissance à la date d'approbation du Document d'enregistrement universel. En outre, la survenance de certains risques décrits au Chapitre 3 « *Facteurs de risques* » du Document d'enregistrement universel pourrait avoir un impact sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière et/ou son développement.

Par ailleurs, la réalisation des objectifs suppose le succès de la stratégie de la Société présentée au Chapitre 5 « *Aperçu des activités* » du Document d'enregistrement universel, qui elle-même peut être affectée par la survenance de ces mêmes risques. La Société ne prend donc aucun engagement, ni ne donne aucune garantie quant à la réalisation des objectifs décrits dans le Document d'enregistrement universel.

Les éléments susceptibles d'influencer les perspectives de la Société pour l'exercice en cours comprennent notamment le calendrier des dépenses de recherche et développement, conditionnées en partie à l'autorisation des agences réglementaires pour le début de l'étude clinique pays par pays, et en partie au rythme de recrutement des patients.

11 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

12 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

12.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE CONTROLE

La Société est constituée depuis sa création sous forme de société anonyme à conseil d'administration.

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise publié par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext (https://www.middlenext.com/).

12.1.1 Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration compte 6 administrateurs, dont 3 sont considérés par la Société comme administrateurs indépendants au regard des conditions définies par le Code MiddleNext.

Le tableau ci-après présente la composition du conseil d'administration à la date du présent Document d'enregistrement universel.

Nom, prénom, titre ou fonction des administrateurs	Administrateur indépendant	Année première nomination	Echéance du mandat	Comité d'audit	Comité des nominations et rémunérations	Comité RSE	Expérience et expertise apportées
Jean-Marie Lefèvre Président du Conseil d'Administration	non	2016	2023	Membre	N/A	N/A	Ces informations sont renseignées dans la présentation des membres du Conseil d'Administration ci-dessous.
Hervé Affagard Administrateur et directeur général	non	2014	2023	N/A	N/A	N/A	
Claude Bertrand Administrateur	**oui**	2020	2023	N/A	Membre	N/A	
Seventure Partners, représentée par Isabelle de Cremoux Administrateur	non	2014	2023	N/A	N/A	N/A	
Dorothée Burkel Administrateur	**oui**	2021	2023	N/A	Présidente	Présidente	
Jean Volatier Administrateur	**oui**	2021	2023	Président	N/A	Membre	

La durée du mandat des administrateurs est fixée à 1 an. L'assemblée générale peut, en toute circonstance, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement, même si cette révocation ne figurait pas à l'ordre du jour.

Lors de la nomination ou du renouvellement du mandat de chaque administrateur, une information sur son expérience et sa compétence est communiquée dans le rapport annuel et à l'assemblée générale. La nomination de chaque administrateur fait l'objet d'une résolution distincte, conformément à la recommandation n°10 du Code MiddleNext.

Renseignements personnels concernant les membres du Conseil d'Administration

Jean-Marie Lefèvre, 63 ans, diplômé de l'Ecole Centrale de Paris et INSEAD, Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration, a tenu des postes de Direction Générale au sein de grandes entreprises telles que LVMH et Bongrain avant de rejoindre Biocodex où il était Président et Directeur Général jusqu'à fin 2020 et dont il est actuellement Président. Pendant son mandat de Directeur Général chez Biocodex, il a initié la création de nombreuses filiales, et largement diversifié le portefeuille produit du Groupe Biocodex. Parallèlement, il a souhaité que son Groupe investisse et accompagne le développement de start-ups dans la Santé, dont MaaT Pharma.

Hervé Affagard, 49 ans, diplômé d'un DESS de l'Université de Rouen et d'un exécutive MBA de l'EM Lyon, Hervé Affagard, co-fondateur et Directeur Général de MaaT Pharma, pilote le projet depuis sa phase d'*ante* création. Hervé Affagard a précédemment travaillé en tant qu'entrepreneur en résidence pour des sociétés de fonds d'investissement dans le domaine de la Santé et a occupé plusieurs postes dans le domaine de la biologie médicale et du diagnostic *in vitro*. Hervé Affagard apporte à MaaT Pharma son expertise dans le domaine de la Santé, et sa capacité à traduire des notions médicales en un plan concret.

La Société est bénéficiaire d'une assurance Homme-Clef couvrant Hervé Affagard pour un montant de 500.000 euros (capital décès, perte totale et irréversible d'autonomie, et capital en cas d'invalidité permanente et totale).

Claude Bertrand, 60 ans, titulaire d'un DEA en pharmacologie et d'un doctorat en pharmacie de l'Université de Strasbourg, Claude Bertrand est administrateur indépendant au sein du Conseil d'Administration. Claude Bertrand est également EVP R&D et CSO du Groupe Servier. Il apporte des décennies d'expérience de haut niveau dans le développement pharmaceutique, ayant tenus des postes variés au sein de grands groupes pharmaceutiques tels que Ipsen, Astra-Zeneca, Novartis, Roche et Pfizer.

Seventure Partners, représentée par Isabelle de Cremoux, 53 ans. Ingénieure de l'Ecole Centrale Paris, Isabelle de Cremoux est administrateur de MaaT Pharma et Présidente du Directoire et Directrice du Département Sciences de la Vie de Seventure Partners. Isabelle de Cremoux apporte plus de 25 ans d'expérience internationale en Business Development et en Finance dans l'industrie pharmaceutique, ayant tenu des postes dans de grands groupes tels que Pfizer et Laboratoires Fournier/Abbott. Isabelle de Cremoux a un intérêt tout particulier pour le microbiome et intervient régulièrement dans des conférences internationales pour partager sa vision dans ce domaine et son expertise d'investisseur dans les Sciences de la Vie en général. En partenariat avec Danone et Novartis, Isabelle de Cremoux a créé le fonds Health for Life Capital TM, qui a pour vocation d'investir prioritairement dans des entreprises du microbiome et est l'un des actionnaires de MaaT Pharma.

Dorothée Burkel, 59 ans, titulaire d'un Master de l'Institut d'Etudes Politiques de Paris est administrateur indépendant au sein du Conseil d'Administration. Dorothée Burkel a été Directrice des ressources humaines, systèmes d'information et la communication (*Chief Corporate and People Operations Officer*) et membre du comité exécutif de PartnerRe jusqu'en octobre 2022. Elle apporte des decennies d'expérience de haut niveau en ressources humains et communication, en ayant participé à la transformation d'entreprises à l'échelle internationales dans le secteur des technologies nouvelles et financier. Elle était anciennement DRH EMEA chez Google et DRH France chez AOL.

Jean Volatier, 58 ans, diplômé du Magistère en Sciences de Gestion de l'Universtité Paris IX Dauphine (PSL), du DSCG et du Master Spécialisé Executive en Mangement Globale de la RSE de Mines Paris Tech (PSL) est administrateur indépendant au sein du Conseil d'Administration. Jean Volatier est actuellement DGA-CFO chez Inventiva. Il avait, avant cela, commencé sa carrière chez Pricewaterhouse Coopers à Paris et à Philadelphie. Il a ensuite evolué à différents postes de la Direction Financière, d'abord chez les Laboratoires URGO Soins & Santé et ensuite à l'internationale au sein des Laboratoires Fournier, avant d'occuper différents postes de directeur administratif et financer au sein des groupes Soufflet et NAOS.

Les administrateurs ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Mandats et principales activités exercés en dehors de la Société en cours

A la date du présent Document d'enregistrement universel, les autres mandats sociaux en cours et fonctions exercés par les administrateurs sont :

Administrateur	**Sociétés concernées**	**Nature du ou des mandats et/ou principales activités**
Jean-Marie Lefèvre *Président du Conseil d'Administration*	Pharcor SAS	Président
	Biocodex SAS	Président
	Targedys SA	Administrateur
Hervé Affagard *Administrateur et Directeur Général*	Biofortis SAS	Conseiller et Membre du Comité Scientifique et Stratégique
	Alliance Promotion Microbiote	Administrateur et Président
Claude Bertrand *Administrateur*	LabEx Medalis	Membre du Comité Scientifique
	Eclosion 2 SARL	Administrateur
	Servier SAS	Directeur Général Recherche et Développement et Directeur Scientifique
Seventure Partners, représentée par Isabelle de Cremoux *Administrateur*	HEALTH FOR LIFE CAPITAL MANAGEMENT	Gérante
	LIMM THERAPEUTICS SA (anciennement NEURIMM)	Représentante permanente de la société SEVENTURE PARTNERS en tant qu'administrateur
	A-MANSIA BIOTECH SA. (Belgique)	Représentante permanente de la société SEVENTURE PARTNERS en tant qu'administrateur
	IOME BIO SA	Représentante permanente de la société SEVENTURE PARTNERS en tant qu'administrateur
	ISABELLE DE CREMOUX SAS	Gérante
	HEALTH FOR LIFE MANAGEMENT	Gérante
	ENTEROME SA	Administrateur (en nom propre)
	SEVENTURE PARTNERS	Membre et Présidente du Directoire
	LNC renommée YSOPIA SA	Administrateur (en nom propre)
	POLARIS SA	Représentante permanente de la société SEVENTURE PARTNERS en tant qu'administrateur
	TARGEDYS SA	Représentante permanente de la société SEVENTURE PARTNERS en tant qu'administrateur

Administrateur	Sociétés concernées	Nature du ou des mandats et/ou principales activités
Jean Volatier *Administrateur*	INVENTIVA	Directeur Général Adjoint et Directeur administratif et financier (CFO)

Mandats et principales activités ayant été exercés en dehors de la Société au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour

A la date du présent Document d'enregistrement universel, les autres mandats sociaux et fonctions exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour sont :

Administrateur	Sociétés concernées	Nature du ou des mandats et/ou principales activités
Jean-Marie Lefèvre *Président du Conseil d'Administration*	Biocodex SAS	President Directeur Général
Hervé Affagard *Administrateur*	France Biotech	Administrateur Indépendant
Claude Bertrand *Administrateur*	Ipsen SA Abivax SA	VP et CSO Administrateur
Seventure Partners, représentée par Isabelle de Cremoux *Administrateur*	NATUREX SA	Administrateur Indépendant
Dorothée Burkel *Administrateur*	PARTNERRE HOLDINGS SA GOOGLE	Directrice des ressources humaines (*Chief Corporate and People Operations Office*) Membre du comité exécutif Directrice des ressources humaines France (équipe Google EMEA Global leadership)
Jean Volatier *Administrateur*	INVENTIVA	Directeur Général Adjoint et Directeur administratif et financier (CFO) Membre du comité exécutif

Nationalité des membres du Conseil d'Administration

A la date du présent Document d'enregistrement universel, aucun membre du Conseil d'Administration n'est de nationalité étrangère.

Administrateurs indépendants du Conseil d'Administration

Au regard des critères d'indépendance définis par la recommandation n°3 du Code Middlenext, le Conseil d'Administration a estimé que 3 administrateurs du Conseil d'Administration, soit la moitié des administrateurs en fonction, sont des membres indépendants au sein du Conseil d'Administration.

	Critères d'indépendance définis par le Code Middlenext				
	Ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société	Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.)	Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif	Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de la Société
Claude Bertrand	X	X	X	X	X
Dorothée Burkel	X	X	X	X	X
Jean Volatier	X	X	X	X	X

Représentation équilibrée des femmes et des hommes

A la date du présent Document d'enregistrement universel, le Conseil d'Administration comprend 2 femmes.

Jusqu'au 1er juin 2022, le Conseil d'Administration comprenait 3 femmes. Madame Martine George a démissionné de ses fonctions d'administrateur indépendant avec effet au 1er juin 2022. La composition du Conseil d'Administration demeure conforme aux dispositions des articles L. 225-18-1 et L. 22-10-3 du Code de commerce prévoyant une représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du Conseil d'administration des sociétés dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé.

12.1.1.1 Déontologie des membres du Conseil d'Administration

Conformément à la recommandation n°1 du Code MiddleNext, chaque administrateur est sensibilisé aux responsabilités qui lui incombent au moment de sa nomination et est encouragé à observer les règles de déontologie relatives à son mandat et notamment :

- la recherche de l'exemplarité implique, à tous moments, un comportement cohérent entre paroles et actes, gage de crédibilité et de confiance, au moment de l'acceptation du mandat ;
- au moment de l'acceptation de son mandat, chaque membre du Conseil d'Administration prend connaissance des obligations en résultant et, notamment, celles relatives aux règles légales de cumul des mandats ;
- au début de l'exercice de son mandat, il signe le règlement intérieur du Conseil d'Administration ;
- au cours du mandat, chaque administrateur se doit d'informer le Conseil d'Administration de toutes situations de conflit d'intérêts éventuelles (client, fournisseur, concurrent, consultant…) ou avérées (autres mandats) le concernant ;
- en cas de conflit d'intérêts, et en fonction de sa nature, l'administrateur s'abstient de voter, voire de participer aux délibérations, et à l'extrême, démissionne ;
- chaque membre du Conseil d'Administration est assidu et participe aux réunions du Conseil d'Administration et des comités dont il est membre ;
- chaque membre du Conseil d'Administration s'assure qu'il a obtenu toutes les informations nécessaires et en temps suffisant sur les sujets qui seront évoqués lors des réunions ;
- chaque membre du Conseil d'Administration respecte un véritable secret professionnel à l'égard des tiers ; et
- chaque membre du Conseil d'Administration assiste aux réunions de l'assemblée générale.

Composition du collège des censeurs

A la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, la Société compte également un collège de censeurs (dont les attributions sont notamment précisées en section 14.3.2 du Document d'enregistrement universel) composé comme suit :

Bpifrance Investissement, représentée par Madame Muriel Prudent, est censeur. Son mandat de censeur a été renouvelé par une décision de l'assemblée générale en date du 31 mai 2022 pour une durée de 1 an.

Muriel Prudent, 37 ans, diplômée de HEC et de l'Université de Bocconi, Muriel Prudent est directrice de participations au sein de Bpifrance (fonds PSIM) et gère un portefeuille varié de start-ups dans des domaines tels que la Santé, mais aussi des start-ups en *deeptech* (*i.e.,* sociétés proposant des produits ou des services sur la base d'innovations de rupture).

12.1.2 Direction générale

Il a été décidé, en date du 3 décembre 2014, de dissocier les fonctions de président du Conseil d'Administration et de directeur général.

A la date du Document d'enregistrement universel, la direction générale est assurée par Monsieur Hervé Affagard qui exerce les fonctions de directeur général (le « **Directeur Général** ») sans autre limitation de pouvoirs que celles prévues par les textes en vigueur concernant les pouvoirs spécifiques du Conseil d'Administration ou de l'assemblée générale des actionnaires. Le Directeur Général a la faculté de déléguer partiellement ses pouvoirs à un ou plusieurs mandataires. Le Directeur Général a pour adresse professionnelle le siège de la Société. Se référer à la section 12.1.1 pour consulter la biographie de Monsieur Hervé Affagard.

12.2 DECLARATIONS RELATIVES AUX ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

Il n'existe entre les personnes listées dans la section 12.1 aucun lien familial.

A la connaissance de la Société et à la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, au cours des cinq dernières années :

- Aucune de ces personnes n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- Aucune de ces personnes n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire ;
- Aucune de ces personnes n'a fait l'objet d'incrimination et/ou de sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou règlementaires ;
- Aucune de ces personnes n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer.

12.3 CONFLITS D'INTERETS

Certains membres du Conseil d'Administration et de la direction générale sont actionnaires de la Société. A la connaissance de la Société, et sous réserve des descriptions figurant au Chapitre 17 « *Transactions avec des parties liées* », il n'existe pas, à la date d'approbation du Document d'enregistrement universel de conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs de chacun des membres du Conseil d'Administration et de la direction générale à l'égard de la Société en leur qualité de mandataire social et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant le Conseil d'Administration et les organes de direction. A la date du présent Document d'enregistrement universel, il n'existe pas d'autres contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la direction générale à la Société que le contrat décrit au Chapitre 17.

La Société a conclu un contrat de consortium avec la société Biocodex, dont le représentant légal, Jean-Marie Lefèvre, est président du Conseil d'Administration de la Société, entré en vigueur le 1er avril 2016 et ayant expiré le 28 février 2020. Ce contrat avait pour objet le développement d'un procédé industriel ou pré-

industriel de production de transplant de microbiote d'origine fécale, ou de consortiums définis de bactéries par voie orale et prenant la forme d'un comprimé ou d'une gélule. Conformément aux termes du contrat, la Société n'ayant finalement pas retenu Biocodex comme partenaire de production, la Société a indemnisé Biocodex sur les aspects financiers à hauteur des dépenses engagées au titre du projet soit 315k€.

Le contrat organise la propriété des résultats en fonction de la partie ayant généré ces résultats ainsi qu'un accès aux résultats de l'autre partie et à ses connaissances antérieures dans la mesure nécessaire à l'exploitation des résultats à des conditions financières loyales et non discriminatoires.

Le contrat prévoit que la Société a l'exclusivité d'exploitation des résultats communs et du produit issu du projet dans le domaine de la microbiothérapie et notamment le développement de toute solution thérapeutique utilisant soit des écosystèmes complets (autologues ou allogéniques) soit des consortiums définis de bactéries, et ayant pour finalité, via la reconstruction du microbiote, de traiter diverses pathologies pour une durée indéterminée.

Le 13 juillet 2021, les parties ont conclu un règlement de copropriété portant sur les résultats communs issus de ce consortium. Dans ce contrat, la Société est désignée comme organisme gestionnaire de la copropriété, notamment pour la gestion et le suivi des éventuels brevets communs. Chaque copropriétaire peut céder sa quote-part de copropriété sur ceux-ci, sous réserve du respect du droit de préemption dont bénéficie l'autre copropriétaire. Un copropriétaire pourra s'opposer à cette cession à un tiers qui serait un concurrent direct du copropriétaire opposant, s'il démontre que cette cession serait contraire à ses intérêts. Les conditions financières afférentes à ces résultats communs ainsi qu'au produit issu du projet seront déterminées par accord ultérieur et doivent faire l'objet de discussion entre la Société et Biocodex.

Autres informations

A la connaissance de la Société, sous réserve de certains engagements de conservation (lock-up) qui avaient été conclus avec des établissements garants du placement dans le cadre du projet d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris (dont une description figure dans le prospectus relatif à cette opération) et qui sont désormais expirés, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées à la section 12.1 ci-dessus concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital de la Société.

Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs ni entre le Directeur Général et les administrateurs.

13 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

La politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs et non exécutifs est présentée ci-après, conformément à l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, laquelle sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale devant se tenir en 2023 (l'« Assemblée Générale 2023 »).

L'information en matière de rémunération des mandataires sociaux est établie conformément à l'Annexe 2 de la Position-Recommandation de l'AMF DOC-2021-02 intitulé « Guide d'élaboration des documents d'enregistrement universels » élaboré par l'AMF et mis à jour le 5 janvier 2022 et au Code MiddleNext. Les tableaux n°1 à n°4, n°6, et n°8 à n°11 de la recommandation AMF n°2021-02 sont présentés ci-dessous.

13.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES VERSES AUX DIRIGEANTS ET MANDATAIRES SOCIAUX

Sur recommandation du Comité des Nominations et Rémunérations et en tenant compte des recommandations du Code MiddleNext, le Conseil d'Administration a établi une politique de rémunération pour chacun des mandataires sociaux suivants : Président du Conseil, Directeur Général et administrateurs de la Société. Cette politique de rémunération est conforme à l'intérêt social de la Société, contribue à sa pérennité et s'inscrit dans sa stratégie de développement telle que décrite dans le présent Document d'enregistrement universel.

Aucun élément de rémunération, de quelque nature que ce soit, ne pourra être déterminé, attribué ou versé par la Société, ni aucun engagement pris par la Société s'il n'est pas conforme à la politique de rémunération approuvée par l'Assemblée Générale ou, en son absence, aux rémunérations ou aux pratiques existant au sein de la Société.

Toutefois, en cas de circonstances exceptionnelles, le Conseil d'Administration pourra déroger exceptionnellement à l'application de la politique de rémunération si cette dérogation est temporaire, conforme à l'intérêt social et nécessaire pour garantir la pérennité ou la viabilité de la Société. L'adaptation de la politique de rémunération à des circonstances exceptionnelles serait décidée par le Conseil sur recommandation du Comité des Nominations et Rémunérations. En effet, certaines circonstances exceptionnelles, telles que le remplacement imprévu d'un dirigeant mandataire social, pourraient rendre nécessaire l'adaptation temporaire de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux.

La détermination, la révision et la mise en œuvre de la politique de rémunération de chacun des mandataires sociaux est réalisée par le Conseil d'Administration sur recommandation du Comité des Nominations et Rémunérations. Lorsque le Conseil d'Administration se prononce sur un élément de rémunération ou un engagement au bénéfice du Président du Conseil ou du Directeur Général, la personne intéressée ne peut prendre part ni aux délibérations ni au vote sur l'élément ou l'engagement concerné.

La politique de rémunération prend en compte les principes suivants conformément aux règles élaborées au sein du Code MiddleNext auquel la Société a adhéré :

- **L'exhaustivité de la rémunération** présentée : l'ensemble des éléments de la rémunération est retenu dans l'appréciation globale de la rémunération ; ceux-ci sont clairement motivés ;
- Le **principe d'équilibre et de cohérence** : le Comité des Nominations et Rémunérations veille à l'équilibre et à la cohérence des rémunérations afin que celles-ci correspondent à l'intérêt social de l'entreprise ;
- La **lisibilité des règles** : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération, ou le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites doivent être en lien avec la performance de l'entreprise, correspondre à ses objectifs, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes ;
- La **mesure** : la détermination de la rémunération doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants ;
- La **transparence** : l'information annuelle des actionnaires sur l'intégralité des rémunérations et des avantages perçus par les dirigeants est effectuée de façon transparente conformément à règlementation applicable ;
- Le **principe de comparabilité** (*benchmark*) est respecté par le Conseil d'Administration et le Comité des Nominations et Rémunérations. Les rémunérations sont appréciées dans le contexte du marché de référence dans la limite des particularités des missions, de la responsabilité assumée, des résultats obtenus et du travail effectué par les dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

Dans le cadre du processus de décision suivi pour la détermination et la révision de la politique de rémunération, les conditions de rémunération et d'emploi des salariés de la Société ont été prises en compte par le Comité des Nominations et Rémunérations et le Conseil d'Administration. Pour ce faire, les principes de la conduite en matière d'emploi au sein de la Société sont régulièrement présentés par le Directeur Général. Les administrateurs sont ainsi en mesure de vérifier la cohérence entre la rémunération des mandataires sociaux et les conditions de rémunération et d'emploi des salariés de la Société.

Le Comité des Nominations et Rémunérations s'appuie également, pour proposer la structure de cette rémunération, sur des études détaillant les pratiques du marché pour des sociétés comparables. Ces études sont réalisées à partir d'un échantillon d'entreprises présentant des caractéristiques communes en termes de taille, d'effectifs, de capitalisation boursière, de stade clinique ou encore d'empreinte géographique.

Le Comité des Nominations et Rémunérations veille à ce qu'aucun des éléments composant la rémunération ne soit disproportionné et analyse la rémunération dans sa globalité en prenant en compte l'ensemble de ses composantes.

En cas d'évolution de la gouvernance, la politique de rémunération sera appliquée aux nouveaux mandataires sociaux de la Société, le cas échéant avec les adaptations nécessaires.

Pour l'exercice 2022, les dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont :

- Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration ;
- Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général.

13.1.1 Rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Il est précisé que le versement de toute rémunération variable et exceptionnelle des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne pourra être réalisé que sous réserve de l'approbation des actionnaires en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce.

Par ailleurs, dans l'hypothèse de la nomination d'un ou plusieurs Présidents du Conseil d'Administration, Directeur Général ou directeur général délégué, les principes exposés ci-dessous seraient applicables pour la détermination de leur rémunération, étant précisé que les montants pourraient être adaptés en fonction du profil, de l'expérience ou encore du niveau de responsabilité du nouveau dirigeant mandataire social exécutif.

13.1.1.1 Président du conseil d'administration

Politique de rémunération

La politique de rémunération mentionnée ci-après est applicable aux administrateurs et au Président du Conseil, dès lors qu'il n'exerce pas les fonctions de Directeur Général. Les éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature qui peuvent être accordés au Président du Conseil et aux administrateurs en raison des mandats concernés, ainsi que leur importance respective sont les suivants :

- Rémunération fixe au titre du mandat de Président du Conseil d'Administration

Le Président du Conseil peut percevoir une rémunération fixe qui est déterminée au regard des pratiques relevées dans des sociétés comparables et qui tient compte de ses fonctions spécifiques ainsi que, le cas échéant, de son appartenance à un ou plusieurs comités spécialisés. À titre indicatif, à la date du présent Document d'enregistrement universel, le Président du Conseil ne perçoit aucune rémunération au titre de ses fonctions.

- Rémunération allouée au titre du mandat de membre du Conseil d'Administration

Le montant global de rémunération alloué annuellement aux administrateurs de la Société est réparti et versé conformément au règlement intérieur du Conseil d'Administration. Cette répartition tient compte notamment de la participation aux travaux du Conseil et des Comités. À la date du présent Document d'enregistrement universel, le Président du Conseil d'administration ne perçoit aucune rémunération au titre de ses fonctions de membre du Conseil d'Administration.

- Rémunérations de long terme

La Société fonde sa politique de rémunération à long terme sur une stratégie globale de fidélisation et de motivation qui se veut compétitive au regard des pratiques de marché dans le secteur des biotechnologies.

Conformément à cette politique de rémunération, la Société peut décider d'attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions au Président du Conseil.

Avantages de toute nature

Le Président du Conseil pourra se faire rembourser les frais de voyage et d'hébergement raisonnables, ainsi que toute autre dépense engagée dans l'intérêt de la Société et notamment dans le cadre de sa participation aux réunions du Conseil d'Administration.

Rémunérations versées au Président du Conseil au cours des deux derniers exercices

Les tableaux ci-après détaillent les rémunérations versées à Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration, au cours des exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022 :

Tableau 1 - synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Président du Conseil d'Administration

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Président du Conseil d'Administration		
(montants versés en euros)	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (*détaillées au tableau 2*)	Néant	Néant
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (*détaillées au tableau 4*)	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement (*détaillées au tableau 6*)	Néant	Néant
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	Néant	Néant
Total	Néant	Néant

Tableau 2 - récapitulatif des rémunérations du Président du Conseil d'Administration

Tableau récapitulatif des rémunérations du Président du Conseil d'Administration				
(montants versés en euros)	**Exercice 2021**		**Exercice 2022**	
Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration	**Montants dus**	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe annuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable annuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération variable pluri-annuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantage en nature	Néant	Néant	Néant	Néant
Total	Néant	Néant	Néant	Néant

Attributions d'actions gratuites

Tableau 7 – actions attribuées gratuitement et devenues disponibles durant l'exercice pour le Président du Conseil d'Administration

Néant.

Options de souscription ou d'achat d'actions

Tableau 4 - options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice au Président du Conseil d'Administration par l'émetteur

Néant.

Tableau 5 - options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice au Président du Conseil d'Administration par l'émetteur

Néant.

13.1.1.2 Directeur Général

Politique de rémunération

La politique de rémunération mentionnée ci-après est applicable au Directeur Général, qu'il cumule ou non ses fonctions avec celles de Président du Conseil.

Les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature qui peuvent être accordés au Directeur Général en raison de son mandat, ainsi que leur importance respective sont les suivants :

- Rémunération fixe

La rémunération fixe du Directeur Général est déterminée en prenant en compte le niveau et la difficulté des responsabilités, l'expérience dans la fonction et les pratiques relevées dans des sociétés comparables.

La rémunération annuelle brute fixe du Directeur Général a été fixée par le Conseil d'Administration à hauteur de 300.000 euros à compter du 1er mars 2022 et été autorisé par l'Assemblée Générale du 31 mai 2022 au titre de la treizième résolution. Cette rémunération est payable mensuellement. La rémunération du Directeur Général répond à une mise en conformité avec les pratiques de marché circonstancié par une étude comparative qui tient compte d'un panel d'entreprises *biotechs* spécialisées en oncologie et/ou au même stade de développement.

- Rémunération variable annuelle

Le Directeur Général bénéficie d'une rémunération variable annuelle pour laquelle, le Conseil d'Administration, sur recommandation du Comité des Nominations et Rémunérations, définit chaque année des critères de performance financiers et extrafinanciers, diversifiés et exigeants, précis et préétablis, permettant une analyse complète de la performance.

Ces critères sont alignés avec la stratégie à court et moyen terme de la Société, et représentent des points d'inflexion de valeur importants tels que les *milestones* clinique et réglementaire, l'avancement des projets de R&D, et la réalisation d'objectifs en matière commerciale, d'industrie et financière.

Le Conseil d'Administration arrête, chaque année, le taux d'atteinte de chaque critère, selon une échelle prédéfinie, de la rémunération variable annuelle.

Le montant maximum de la rémunération variable annuelle pour le Directeur Général correspond à 40 % de la rémunération fixe annuelle.

Ces critères de la rémunération variable contribuent aux objectifs de la politique de rémunération de la manière suivante : ils sont conformes à l'intérêt social de la Société, contribuent à sa pérennité et s'inscrivent dans la stratégie de développement de la Société.

Pour déterminer dans quelle mesure il a été satisfait aux critères de performance prévus pour la rémunération variable, le Conseil d'Administration s'est fondé notamment sur la réussite d'opérations de financement, d'opérations industrielles et commerciales et sur l'avancée réglementaire des produits candidats et des projets de R&D.

Au titre de l'exercice 2022, la rémunération variable annuelle a été évaluée sur la base de l'atteinte de 6 objectifs. Ces objectifs sont (a) à hauteur de 60% de la rémunération variable, 2 objectifs communs à l'ensemble des salariés et dirigeants de la Société, lesdits objectifs communs étant liés à la valorisation boursière de la Société (30%) et la mise en place d'un plan d'action RSE avec la définition de 3 à 5 objectifs (30%) (b) à hauteur de 20% de la rémunération variable, 2 objectifs communs à plusieurs salariés et dirigeants de la Société, lesdits objectifs transverses étant liés au développement des projets (10%), au résultat d'études cliniques et à la réalisation des *milestones* cliniques et réglementaires (10%)et (c) à hauteur de 20% de la rémunération variable, 2 objectifs propres au Directeur Général, lesdits objectifs propres étant liés à l'embauche de salariés clés pour le développement de la Société compte tenu de son environnement (10%) et l'élargissement de son actionnariat (10%). S'agissant de l'objectif commun à l'ensemble des salariés et dirigeants de la Société lié à la valorisation boursière, le comité a pris en considération la baisse globale des marchés financiers et la performance relative de la valorisation boursière de la Société dans ce contexte en évaluant l'atteinte de l'objectif à hauteur de 50%.

L'atteinte des objectifs visés ci-dessus pour l'année 2022 a été ainsi appréciée par Le Comité des Nominations **et** Rémunérations dans sa séance du 10 mars 2023 à 75%, dont 75% au titre des 2 objectifs communs, 75% au titre des objectifs transverses et 75% au titres des objectifs propres.
Au titre de l'exercice 2023, la rémunération variable annuelle sera évaluée sur la base de l'atteinte de 6 objectifs. Ces objectifs sont (a) à hauteur de 60% de la rémunération variable, 2 objectifs communs à l'ensemble des salariés et dirigeants de la Société, lesdits objectifs communs étant liés à la valorisation boursière de la Société (30%) et au refinancement de la Société (30%) et (b) à hauteur de 40% de la rémunération variable, 4 objectifs propres au Directeur Général, lesdits objectifs propres étant liés à la construction du référentiel RSE (10%) , à l'embauche de salariés clés pour le développement de la Société compte tenu de son environnement (10%), l'élargissement de son actionnariat (10%) et à la définition de la stratégie de développement pour adresser le marché US pour le produits en développement (10%) .

- Rémunérations de long terme

La Société a inscrit sa politique de rémunération de long terme dans une stratégie globale de fidélisation et de motivation de ses dirigeants et collaborateurs qui se veut compétitive au regard des pratiques de marché dans le secteur des biotechnologies. La politique de rémunération de long terme mise en place pour le Directeur Général est principalement basée sur l'attribution d'actions gratuites ou d'options d'achat d'actions (ou *stock-options*) sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations.

Les actions gratuites (AGA) sont acquises progressivement comme suit :

- un tiers (1/3) au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA,
- un tiers (1/3) au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA, et
- le solde des AGA sera définitivement acquis au troisième (3ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA.

Les *stock-options* (SO) sont exerçables progressivement comme suit :

- un tiers (1/3) au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdits SO,
- un tiers (1/3) au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO, et
- le solde des SO sera exerçable au troisième (3ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO,

L'acquisition des actions gratuites et l'exercice des bons de souscriptions d'actions et *stock-options* sont soumis à la réalisation d'une condition de présence. Les bons de souscriptions d'actions et *stock-options* ont une durée de dix ans. La rémunération en actions est conforme à l'intérêt social de la Société, contribue à sa pérennité et s'inscrit dans la stratégie de développement de la Société. Par ailleurs, le Directeur Général est, conformément à la loi et selon les modalités adoptées par le Conseil d'Administration, soumis à une obligation de conservation d'un nombre significatif d'actions. En matière de *stock-options*, le Conseil a fixé à 10 %, le nombre d'actions à conserver au nominatif par le Directeur Général jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il est précisé que les plans d'attribution d'actions gratuites établis à l'avenir prévoiront une acquisition des actions gratuites soumise à l'atteinte d'un ou plusieurs critères de performance arrêtés par le Conseil d'Administration.

- Avantages de toute nature

Le Directeur Général pourra se faire rembourser les frais exposés pour l'exercice de ses fonctions conformément aux politiques et procédures de remboursement en vigueur de la Société (qui comprendront la ventilation et la justification appropriées des frais encourus).

- Engagements

Le Directeur Général bénéficie de l'engagement suivant :

Engagements pris par la Société	**Engagements pris par la Société**	**Conditions de résiliation**	**Critères conditionnant l'attribution**
Indemnité de départ	Le Conseil d'Administration du 29 septembre 2021 a décidé qu'en cas de cessation des fonctions de Directeur Général de M. Hervé Affagard, pour quelque raison que ce soit, il lui soit versé une indemnité de départ sous réserve des critères exposés ci-contre.	En cas de départ, le Directeur Général recevra les sommes suivantes, payables dans le délai de trois (3) mois suivant la date de cessation de ses fonctions : (i) les avantages accumulés(*) ; (ii) le paiement de toute prime annuelle acquise au titre de l'année civile précédant immédiatement l'année civile au cours de laquelle la cessation de fonctions a eu lieu, mais seulement dans la mesure où cette prime annuelle acquise n'a pas été payée à la date de cessation de fonctions, cette prime annuelle acquise devant être payée au même moment que si la cessation de fonctions n'avait pas eu lieu ; (iii) le paiement de toute prime annuelle acquise (basée sur la performance réelle) pour l'année civile au cours de laquelle la date de cessation de fonctions survient, mais multipliée par une fraction (a) dont le numérateur est le nombre de jours de cette année civile qui sont survenus à la date de cessation de fonctions et (b) dont le dénominateur est le nombre de jours de cette année civile ; et (iv) un montant égal au salaire de base du directeur général en vigueur à la date de cessation de fonctions.	Par exception, le montant énoncé au paragraphe (iv) ci-contre ne sera pas dû au Directeur Général en cas de (a) résiliation du mandat pour cause valable ou (b) démission du Directeur Général sans bonne raison.

(*) les « avantages accumulés » (*accrued benefits*) signifient, au titre du contrat de mandat du Directeur Général : (i) le salaire de base gagné mais non payé jusqu'à la date de cessation de fonctions, payé conformément aux politiques normales de la Société en matière de paie (ou à un moment antérieur si la loi applicable l'exige), (ii) tous les frais professionnels non remboursés engagés avant la date de cessation de fonctions qui sont autrement remboursables, ces frais devant être remboursés conformément aux politiques de remboursement des frais de la Société (telles qu'elles peuvent être en vigueur de temps à autre), et (iii) tous les avantages acquis (y compris, mais sans s'y limiter, les options d'achat d'actions, les actions gratuites, les bons de souscription ou tout autre avantage équivalent) acquis par le Directeur Général au moment de la résiliation en vertu de tout plan d'intéressement de la Société ou de ses sociétés affiliées auquel le Directeur Général participait immédiatement avant la date de résiliation, ces avantages devant être fournis conformément aux modalités du plan d'intéressement applicable.

Rémunérations versées au Directeur Général au cours des deux derniers exercices

Les tableaux ci-après détaillent les rémunérations versées à Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général, par la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022 :

Tableau 1 - synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Directeur Général

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Directeur Général		
(montants versés en euros)	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (*détaillées au tableau 2*)	275.201	379.291
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (*détaillées au tableau 4*)	Néant	42 372
Valorisation des actions attribuées gratuitement (*détaillées au tableau 6*)	Néant	295 680
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	Néant	Néant
Total	**275.201**	**717 343**

Tableau 2 - récapitulatif des rémunérations du Directeur Général

	Tableau récapitulatif des rémunérations du Directeur Général			
(*montants versés en euros*)	**Exercice 2021**		**Exercice 2022**	
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général	**Montants dus**	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe annuelle	198.086	198.086	291.666	291.666
Rémunération variable annuelle *	71.311(*)(prime de performance)	67.257(*) (prime de performance)	87.500	71.311
Rémunération variable pluri-annuelle	NéantNéant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (assurance chômage)	9.858	9.858	16.314	16.314
Total	**279.255**	**275.201**	**395.480**	**379.291**

(*) Au titre de l'exercice 2022, le montant maximum de la rémunération variable ne pouvait excéder 40% du salaire de base brut annuel versé au cours de l'exercice sur la base de l'atteinte de 6 objectifs tels que déterminés

sur la base du plan stratégique et opérationnel par le Comité des nominations, rémunérations et RSE (désormais Comités de Nominations et Rémunérations). Ces objectifs étaient (a) à hauteur de 60% de la rémunération variable, 2 objectifs communs à l'ensemble des salariés et dirigeants de la Société, lesdits objectifs communs étant liés à la valorisation boursière de la Société (30%) et la mise en place d'un plan d'action RSE avec la définition de 3 à 5 objectifs (30%) (b) à hauteur de 20% de la rémunération variable, 2 objectifs communs à plusieurs salariés et dirigeants de la Société, lesdits objectifs transverses étant liés au développement des projets (10%), au résultat d'études cliniques et à la réalisation des *milestones* cliniques et réglementaires (10%)et (c) à hauteur de 20% de la rémunération variable, 2 objectifs propres au Directeur Général, lesdits objectifs propres étant liés à l'embauche de salariés clés pour le développement de la Société compte tenu de son environnement (10%) et l'élargissement de son actionnariat (10%). L'atteinte des objectifs visés ci-dessus pour l'année 2022 a été ainsi appréciée par le Comité des Nominations et Rémunérations dans sa séance du 10 mars 2023 à 75% et sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations, le Conseil d'Administration a ainsi proposé dans sa séance du 28 mars 2023 une rémunération variable brute d'un montant de 87 500 € € à Monsieur Hervé Affagard. Cette somme figurera dans le rapport du Conseil d'Administration en application de l'article L. 22-10-34 II du Code de commerce et sera soumise à l'approbation de l'Assemblée Générale 2023.

Attributions d'actions gratuites

Tableau 7 – actions attribuées gratuitement et devenues disponibles durant l'exercice pour le Directeur Général

Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social			
Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social	**N° et date du plan**	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition (3)
Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration	Néant	Néant	Néant
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général	AGA 2020 (10 décembre 2020)	28.437*	- un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 10 décembre 2021 ; - un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 10 décembre 2022 ; et - le solde des actions gratuites sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le 10 décembre 2022 à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois.

***** *sous réserve des obligations de conservation de ces actions par le Directeur Général.*

Options de souscription ou d'achat d'actions

Tableau 4 - options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice au Directeur Général par l'émetteur

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur						
Nom du dirigeant mandataire social	**N° et date du plan**	**Nature des options (achat ou souscription)**	**Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes**	**Nombre d'options attribuées durant l'exercice**	**Prix d'exercice**	**Période d'exercice**
Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général	SO 2022 (29 juin 2022)	Souscription	42 372	13.200	11.2 euros	Se référer à la section 19.1.5.4

Tableau 5 - options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice au Directeur Général par l'émetteur

Néant.

13.1.1.3 Rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice en cours

Tableau 11

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	**Non**	**Oui**	**Non**	**Oui**	**Non**	**Oui**	**Non**
Monsieur Jean-Marie Lefèvre, Président du Conseil d'Administration		X		X		X		X
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général		X		X	X		X(*)	

(*) Au titre du contrat de mandat du Directeur Général, une indemnité relative à l'engagement de non-concurrence de ce dernier sera due par la Société en cas de cessation de ses fonctions, pendant une durée minimum de trois (3) mois à compter de la date de cessation de fonctions (et jusqu'à douze (12) mois à compter de la date de cessation de fonctions en l'absence de renonciation par la Société à l'application de cette clause de non-concurrence). Aucune indemnité au titre d'une clause de non-concurrence n'a été due ni versée au cours de l'exercice 2022.

13.1.2 Rémunération des membres du Conseil d'Administration

13.1.2.1.1 Politique de rémunération

La politique de rémunération mentionnée ci-après est applicable aux membres du Conseil d'Administration, étant rappelé que Monsieur Jean-Marie Lefèvre, en qualité de Président du Conseil d'Administration, exerce ses fonctions à titre gracieux.

Les éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature qui peuvent être accordés aux mandataires sociaux non dirigeants sont les suivants :

Rémunération allouée au titre du mandat de membre du Conseil d'Administration

Le montant global de rémunération alloué annuellement aux administrateurs de la Société est réparti et versé conformément au règlement intérieur du Conseil d'Administration. Cette répartition tient compte notamment de la participation aux travaux du Conseil d'Administration et des Comités, étant précisé que sur l'exercice 2022, les principes suivants ont été appliqués :

- Chaque administrateur, à l'exception du Président du Conseil et du Directeur Général, peut percevoir 30.000 euros par an, étant précisé que la moitié de cette somme est variable et est versée selon la présence aux réunions de Conseil d'Administration.

- Le Président du Comité d'Audit a droit à une rémunération supplémentaire de 10.000 euros par an.

- Le Président du Comité des Nominations, Rémunérations et RSE[36] a droit à une rémunération supplémentaire de 7.000 euros par an.

- Les membres des deux Comités susmentionnés ont droit à une rémunération supplémentaire de 5.000 euros par an, étant précisé que la moitié de cette somme est variable et est versée selon la présence aux réunions desdits comités.

Concernant la rémunération à allouer aux membres du Conseil d'Administration à compter de 2023, il est proposé à l'assemblée générale des actionnaires d'augmenter le montant global de rémunération alloué annuellement aux membres du Conseil d'Administration de la Société à 230.000 euros, et ce jusqu'à décision contraire pour tenir compte d'éventuelle augmentation du nombre des administrateurs indépendants au sein du Conseil d'Administration.

Rémunérations de long terme

La Société fonde sa politique de rémunération à long terme sur une stratégie globale de fidélisation et de motivation qui se veut compétitive au regard des pratiques de marché dans le secteur des biotechnologies.

Conformément à cette politique de rémunération, la Société peut décider d'attribuer des bons de souscription d'actions aux membres du Conseil d'Administration. Sa politique d'attribution des bons de souscription d'actions aux membres du Conseil d'Administration tient compte de l'expertise particulière des administrateurs d'une société en forte croissance dans le secteur des biotechnologies et oncologie nécessitant une compréhension forte des enjeux de développement des médicaments et un modèle économique nécessitant les financements et apports de trésorerie conséquent. Dans ce cas, le prix de souscription et le prix d'exercice des BSA résultent de travaux de valorisation d'un expert indépendant, de sorte qu'ils ne sont pas considérés comme un élément de rémunération.

Avantages de toute nature

[36] Pour rappel, il a été décidé de scinder le Comité des Nominations, Rémunérations et RSE en Comité des Nominations et Rémunération et en Comité RSE à compter de janvier 2023.

Les membres du Conseil d'Administration pourront se faire rembourser les frais de voyage et d'hébergement raisonnables, ainsi que toute autre dépense engagée dans l'intérêt de la Société et notamment dans le cadre de leur participation aux réunions du Conseil d'Administration.

Ils peuvent également bénéficier d'une rémunération complémentaire au titre d'une mission exceptionnelle confiée par le Conseil d'Administration.

13.1.2.1.2 Rémunérations au cours des deux derniers exercices

Le tableau ci-après détaille les rémunérations versées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022 :

Tableau 3 - rémunérations allouées à raison du mandat d'administrateur et 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			
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants attribués au titre de l'exercice 2021	Montants versés au cours de l'exercice 2021	Montants attribués au titre de l'exercice 2022	Montants versés au cours de l'exercice 2022
Monsieur Claude Bertrand				
Rémunérations (fixe, variable)	30.400 euros (1)	30.000 euros	31.250 euros	47.900 euros
Autres rémunérations	Néant	Néant	Néant	Néant
Crédit Mutuel Innovation, représenté par Monsieur Jérôme Féraud (2)				
Rémunérations (fixe, variable)	Néant	Néant	N/A	N/A
Autres rémunérations	Néant	Néant	N/A	N/A
Seventure Partners, représentée par Madame Isabelle de Cremoux				
Rémunérations (fixe, variable)	Néant	Néant	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant	Néant	Néant
Martine George(3)				
Rémunérations (fixe, variable)	6.100 euros	Néant	10.000 euros	16.100 euros
Autres rémunérations	N/A	N/A	Néant	Néant
Dorothée Burkel				
Rémunérations (fixe, variable)	7.100 euros	Néant	37.000 euros	25.600 euros
Autres rémunérations	Néant	Néant	Néant	Néant
Jean Volatier				
Rémunérations (fixe, variable)	7.600 euros	Néant	40.000 euros	27.600 euros

	Tableau sur les rémunérations allouées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants			
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants attribués au titre de l'exercice 2021	Montants versés au cours de l'exercice 2021	Montants attribués au titre de l'exercice 2022	Montants versés au cours de l'exercice 2022
Autres rémunérations	Néant	Néant	Néant	Néant
SymBiosis LLC, représentée par Chidozie Ugwumba (4)				
Rémunérations (fixe, variable)	Néant	Néant	N/A	N/A
Autres rémunérations	Néant	Néant	N/A	N/A
TOTAL	51.100 euros	30.000 euros	118.250 euros	117.200 euros

(1) Il est précisé que cette rémunération a été versée à Monsieur Claude Bertrand pour ses fonctions d'administrateur indépendant. Monsieur Claude Bertrand était à cette date le seul administrateur indépendant.
(2) Il est précisé que M. Jerôme Feraud a remplacé Mme Karine Lignel en tant que représentant du Crédit Mutuel Innovation le 17 juin 2021. Il est également précisé que le mandat de Crédit Mutuel Innovation a pris fin au jour de l'admission des titres de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le 8 novembre 2021.
(3) Il est précisé que Mme Martine George a démissionné de ses fonctions d'administrateur avec effet à compter du 1er juin 2022.
(4) Il est précisé que le mandat de SymBiosis LLC a pris fin au jour de l'admission des titres de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le 8 novembre 2021.

13.1.3 Autres rémunérations concernant l'ensemble des mandataires sociaux

Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société

Néant.

Attributions gratuites d'actions

Tableau 6 - actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

Actions attribuées gratuitement par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur (liste nominative)	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Monsieur Hervé Affagard, Directeur Général	AGA 2022 (29 juin 2022)	26.400	295 680	(1)	(1)	Néant

(1) Les conditions d'acquisition et la période de conservation sont décrites à la Section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.

Tableau 10 - Historique des attributions d'actions gratuites

Historique des attributions d'actions gratuites		
Informations sur les attributions d'actions gratuites		
Date d'assemblée	9 janvier 2020	14 octobre 2021
Conseil d'administration	10 décembre 2020	29 juin 2022
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	164.935 (Se référer à la Section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel)	82.400 (Se référer à la Section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel)
Nombre total d'actions attribuées aux mandataires sociaux	78.750	26.400
Monsieur Hervé Affagard	78.750	26.400
Dates d'acquisition des actions (1)	- un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 10 décembre 2021 ; - un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 10 décembre 2022 ; et - le solde des actions gratuites sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le 10 décembre 2022 à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois.	- un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 29 juin 2023 ; - un tiers (1/3) des actions gratuites sera définitivement acquis au 29 juin 2024 ; et - le solde des actions gratuites sera définitivement acquis au 29 juin 2025.
Date de fin de période de conservation (1)	10 décembre 2023 Par exception à ce qui précède, en cas de vente ou fusion de la Société à un prix par action égal ou supérieur à 7,084 euros, la période de conservation cessera de s'appliquer immédiatement avant la réalisation dudit évènement ou, si l'évènement se produit avant le deuxième (2e) anniversaire de la date d'attribution, la période de conservation cessera de s'appliquer à cette date (*i.e.*, 10 décembre 2022).	29 juin 2025 Par exception à ce qui précède, en cas de (i) fusion de la Société, (ii) cession ou toute autre forme de transfert par un ou plusieurs actionnaires de la Société à une ou plusieurs personne(s) agissant de concert d'un nombre d'actions ayant pour effet de conférer à cette personne le contrôle de la Société, le terme " contrôle " étant entendu au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, (iii) dépôt d'une offre publique d'achat sur les titres émis par la Société (notamment une offre publique d'achat, une offre publique d'échange ou une offre mixte), pendant la période d'ouverture de l'offre publique d'achat ou (iv) lors du règlement de cette offre publique d'achat (chacun un "Evénement"), et sous réserve que la condition de présence soit remplie à la date de survenance dudit Evénement, le Conseil d'Administration, à sa seule discrétion, pourra décider que toutes les actions gratuites attribuées deviendront totalement acquises par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit Evénement (ou, si l'Evénement survient avant la première (1ère) date anniversaire de la date d'attribution, toutes les actions gratuites attribuées deviendront totalement acquises à cette date)

Nombre d'actions souscrites acquises au 28 février 2023	59.061	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques au 28 février 2023 (date la plus récente)	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes au 28 février 2023 (date la plus récente)	19.689	26.400

(1) Les conditions d'acquisition et la période de conservation sont décrites à la section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.

BSPCE, BSA, options de souscription ou d'achat d'actions

Tableau 8 - historique des attributions des BSPCE

Historique des attributions de BSPCE			
Informations sur les BSPCE			
	BSPCE 2015	**BSPCE 2016**	**BSPCE 2017**
Date de l'Assemblée Générale	24 juillet 2015	22 mars 2016	31 mars 2017
Date du Conseil d'Administration	9 février 2016	16 juin 2016 22 septembre 2016 2 février 2017 18 mai 2017 21 septembre 2017	21 septembre 2017 27 septembre 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	27.885	20.000	12.800
Nombre total de BSPCE souscrits	5.577	4.000	2.560
Incluant les BSPCE souscrits par des mandataires sociaux			
Monsieur Hervé Affagard	3.755	700	860
***Monsieur Pierre Bélichard** (1)*	1.501		
Point de départ d'exercice des BSPCE	(2)	(2)	(2)
Date d'expiration	31 décembre 2025	31 décembre 2025	31 décembre 2025
Prix d'exercice	4,758 euros	5,578 euros	5,578 euros
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches (2)	(2)	(2)	(2)
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2023 (date la plus récente)	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs au 28 février 2023 (date la plus récente)	1.501	1.190	400
BSPCE restants en fin d'exercice 2022	4.076	2.810	2.160

(1) Il est précisé que le mandat de président du Conseil d'Administration de Monsieur Pierre Bélichard a pris fin le 12 septembre 2018, et son mandat d'administrateur a pris fin le 19 mars 2020.

(2) Les conditions d'exercice sont décrites à la section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.

Tableau 8 - historique des attributions des BSA

Historique des attributions de BSA			
Informations sur les BSA			
	BSA 2015	**BSA 2020**	**BSA 2022**
Date de l'assemblée générale	24 juillet 2015	9 janvier 2020	31 mai 2022
Date du Conseil d'Administration	9 février 2016	10 décembre 2020	29 juin 2022
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	9.805	142.505	44.000
Nombre total de BSA souscrits	1.961	28.501	44.000
Incluant les BSA souscrits par des mandataires sociaux			
Monsieur Claude Bertrand	N.A.	8.000	5.000
Monsieur Jean Volatier	N.A	N.A.	5.000
Madame Dorothee Burkel	N.A	N.A.	5.000
***Monsieur Julien Samson** (1)*	751		
Point de départ d'exercice des BSA	(2)	(2)	(2)
Date d'expiration	31 décembre 2025	31 décembre 2030	29 juin 2032
Prix d'exercice	4,758 euros	7,084 euros	11,20 euros
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(2)	(2)
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2023 (date la plus récente)	0	0	0
Nombre cumulé de BSA annulées ou caducs au 28 février 2023(date la plus récente)	0	0	0
BSA restants en fin d'exercice 2022	1.961	28.501	44.000

(1) Il est précisé que le mandat de Monsieur Julien Samson a pris fin le 23 juin 2020.
(2) Les conditions d'exercice sont décrites à la section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.

Tableau 8 - historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions **(SO)**

Historique des attributions des SO		
Informations sur les SO		
	SO 2020	**SO 2022**
Date de l'assemblée générale	9 janvier 2020	14 octobre 2021
Date du Conseil d'Administration	10 décembre 2020	29 juin 2022
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	74.875	27.200
Nombre total de SO souscrits	14.975	27.200
Dont les mandataires sociaux		
Monsieur Hervé Affagard	7.500 *(donnant le droit de souscrire ou d'acheter 37.500 actions)*	13.200 *(donnant le droit de souscrire ou d'acheter 13.200 actions)*
Point de départ d'exercice des options	(1)	(1)
Date d'expiration	10 décembre 2030	29 juin 2032
Prix d'exercice (par action)	7,084 euros	11,20 euros
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2023 (date la plus récente)	4.165	0
Nombre cumulé d'options de souscription annulées ou caduques au 28 février 2023 (date la plus récente)	1.667	0
Options de souscriptions restantes au 28 février 2023	12.475 (*donnant le droit de souscrire ou d'acheter 62.375 actions*)	27.200 (*donnant le droit de souscrire ou d'acheter 27.200 actions*)

(*1) Les conditions d'exercice sont décrites à la section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.*

***Tableau 9* - Option de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers**

Option de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	**Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées**	**Prix moyen pondéré**	**SO2022 (juin)**	**SO2022 (décembre)**
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevée (information globale)	27.333 SO *(donnant le droit de souscrire ou d'acheter 27.333 actions)*	10,13 euros	14.000 SO *(donnant le droit de souscrire ou d'acheter 14.000 actions)*	13.333 SO *(donnant le droit de souscrire ou d'acheter 13.333 actions)*
Options détenues par l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	Néant	Néant	Néant	Néant

Plan d'intéressement à long terme

La Société pourra mettre en œuvre une politique d'intéressement à long terme des salariés et dirigeants de la Société telle que prévue par les articles L. 3312-1 à L. 3312-8 du Code du travail. Cette politique aura pour objectif de fidéliser et de fédérer les collaborateurs autour des objectifs de croissance, de rentabilité et de responsabilité sociale et environnementale de la Société. Cette politique n'a pas encore été arrêtée à la date du présent Document d'enregistrement universel.

13.2 RATIOS D'EQUITE

13.2.1 Données de comparaison entre la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société et celle des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au cours des cinq derniers exercices.

	Exercice 2018	Exercice 2019	Exercice 2020	Exercice 2021	Exercice 2022
Président du Conseil d'administration					
Ratio avec la rémunération moyenne des salariés de la Société (1)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Ratio avec la rémunération médiane des salariés de la Société (2)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Directeur Général					
Ratio avec la rémunération moyenne des salariés de la Société (1)	3,13	3,59	4,36	5,73	7.94
Ratio avec la rémunération médiane des salariés de la Société (2)	3,40	3,89	5,57	11,80	10.40

(1) le ratio a été calculé en appliquant les formules suivantes : (Rémunération totale du Président du Conseil / rémunération annuelle moyenne des salariés de la Société) et (Rémunération totale du Directeur Général / rémunération annuelle moyenne des salariés de la Société).
(2) le ratio a été calculé en appliquant les formules suivantes : (Rémunération totale du Président du Conseil / rémunération annuelle médiane des salariés de la Société) et (Rémunération totale du Directeur Général / rémunération annuelle médiane des salariés de la Société).

Éléments d'explication du calcul des ratios pour ce qui est de la rémunération du Directeur Général :

Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations brutes annuelles versées au Directeur Général au titre de son mandat au cours de chaque exercice et incluant la valorisation des options et actions attribuées telles que présentées au Tableau 1.

L'augmentation du ratio entre 2020 et 2021 et 2022 s'explique par la prise en compte de la valorisation des options et actions attribuées en décembre 2020 et juin 2022.

En application des lignes directrices de l'Afep publiées le 28 janvier 2020 et mise à jour en février 2021, les indemnités de prise de fonction de toute nature, de départ et de non-concurrence, ont été exclues du calcul des rémunérations, ces dernières ne constituant pas une rémunération récurrente et risqueraient de fausser la comparabilité des ratios.

Éléments d'explication du calcul des ratios pour ce qui est de la rémunération du Président du Conseil d'administration :

Aucune rémunération n'a été versée au Président du Conseil d'administration au titre de ses fonctions depuis 2019.

Conformément aux recommandations de Middlenext, la Société a calculé des ratios entre les rémunérations des dirigeants mandataires sociaux et le salaire minimum légal en France au 1er janvier 2023. Ces ratios s'élèvent à [0] pour le Président du Conseil et à 31.29 pour le Directeur Général.

13.2.2 Evolution de la rémunération des salariés de la Société et celle des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au cours des cinq derniers exercices.

Directeur Général	**Exercice 2018**	**Exercice 2019**	**Exercice 2020**	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Rémunération	150 837	176 182	216 111	487 660	641 707
Evolution (en valeur absolue)	n.a.	25 345	39 929	271 549	154 046
Evolution (%)	n.a.	16,80%	22.66%	125.6 %	31.59%

Président du Conseil d'administration	**Exercice 2018**	**Exercice 2019**	**Exercice 2020**	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Rémunération	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Evolution (en valeur absolue)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Evolution (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Salariés de la Société	**Exercice 2018**	**Exercice 2019**	**Exercice 2020**	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Rémunération (1)	48 210	49 029	49 545	85 092	80 822
Evolution (en valeur absolue)	n.a.	1 008	516	35 547	-4 270
Evolution (%)	n.a.	2,10%	1,05%	71,75%	-5.02%

Frais de recherche et développement (en k€)	**Exercice 2018**	**Exercice 2019**	**Exercice 2020**	**Exercice 2021**	**Exercice 2022**
Frais de R&D (en k€)	4 509	5 269	6 099	9 145	14 315
Evolution (en valeur absolue)	n.a.	760	830	3 046	5 170
Evolution (%)	n.a.	16,86%	15,75%	49,94%	56,53%

(1) Rémunération moyenne, incluant la rémunération variable, sur une base équivalent temps plein.

13.3 SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIÉTÉ AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, de retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes de départ ou d'arrivée aux mandataires sociaux.

14 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 MANDATS DES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

Les informations concernant la date d'expiration des mandats des membres du Conseil d'Administration et de la direction générale figurent à la section 12.1 du Document d'enregistrement universel.

14.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION A LA SOCIÉTÉ

A la connaissance de la Société, il n'existe pas, à la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, de contrats de service liant les membres du Conseil d'Administration ou la direction générale à la Société et prévoyant l'octroi d'avantages. Un contrat de consortium a été conclu avec la société Biocodex (décrit au Chapitre 20 du Document d'enregistrement universel), toutefois ce contrat ne prévoit pas de rémunération du président de Biocodex (Monsieur Jean-Marie Lefèvre) au titre de son rôle au sein du Conseil d'Administration de la Société.

14.3 CONSEIL D'ADMINISTRATION, COMITES SPECIALISES ET GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

14.3.1 Conseil d'Administration

Les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de ce dernier, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission. Il préside les réunions du Conseil d'Administration. En cas de partage des voix, sa voix est prépondérante au sein du Conseil d'Administration.

Le Président du Conseil d'Administration veille à la permanence et à la qualité des échanges entre le Conseil d'Administration et l'équipe de direction notamment dans la mise en œuvre de la stratégie et la revue des projets clés de la Société. Il veille également au bon fonctionnement des comités spécialisés du Conseil d'Administration et à la qualité des échanges entre les comités spécialisés et le Conseil d'Administration.

La direction de la Société est assurée par le Directeur Général qui n'est pas limité en termes de pouvoirs de manière particulière par le Conseil d'Administration.

Pour plus d'informations sur le mode de fonctionnement des organes de direction et d'administration, voir les Chapitres 12 « *Organes d'administration et de direction* » et 19.2 « *Acte constitutif et statuts* » du Document d'enregistrement universel.

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'Administration font l'objet de développements au Chapitre 12 « *Organes d'administration et de direction* » du Document d'enregistrement universel.

Les membres du Conseil d'Administration peuvent être rémunérés par une rémunération au titre de l'activité dont le montant global est réparti entre les membres du Conseil d'Administration en tenant compte

notamment de leur assiduité aux séances du Conseil d'Administration et de leur participation à des comités spécialisés.

A la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, seuls les membres indépendants du Conseil d'Administration sont rémunérés par une rémunération au titre de leur activité (ex jetons de présence). Se référer à la section 13.1.2 pour plus d'informations concernant la rémunération des administrateurs.

Un règlement intérieur du Conseil d'Administration a été adopté le 16 mars 2021 puis modifié, notamment le 14 décembre 2021 à la suite de l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris des actions de la Société.

Le nombre de réunions du Conseil d'Administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, le Conseil d'Administration s'est réuni 10 fois et le taux de présence moyen des administrateurs s'est élevé à 92 %.

14.3.2 Collège des censeurs

L'Assemblée générale peut procéder à la nomination d'un ou plusieurs censeur(s) choisi(s) parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'Administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au Conseil d'Administration et demander à prendre connaissance, au siège de la Société, des documents sociaux.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas d'un droit de vote au Conseil d'Administration.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs, et recevront les mêmes documents et informations que les administrateurs.

Les censeurs doivent respecter les recommandations du Code MiddleNext et la réglementation relative aux abus de marché (notamment le Règlement (UE) 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 juin 2014 sur les abus de marché) et plus spécifiquement les règles d'abstention de communication d'une information privilégiée. En outre, des mesures de gestion des conflits d'intérêts doivent être mises en place pour éviter que les censeurs n'assistent aux débats alors qu'ils sont en situation de conflit d'intérêts potentiel. Par conséquent, les obligations prévues dans le règlement intérieur du Conseil d'Administration applicables aux administrateurs et relatives à la prévention des conflits d'intérêts s'appliquent, *mutatis mutandis*, aux censeurs.

Les censeurs ne sont pas rémunérés. Néanmoins, en cas de services effectifs rendus à la Société, le Conseil d'Administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant de l'enveloppe de rémunération allouée par l'assemblée générale aux membres du Conseil d'Administration pour leur activité.

L'identité du censeur figure au Chapitre 12 « *Organes d'administration et de direction* ».

14.3.3 Comités du Conseil d'Administration

A la date d'enregistrement du Document d'enregistrement universel, le Conseil d'Administration est doté des comités suivants : un comité d'audit, et un comité des nominations et rémunérations et un comité RSE.

Les principales dispositions des règlements intérieurs de ces comités sont présentées ci-après.

14.3.3.1 Comité d'audit

Composition

Le Conseil d'Administration est doté d'un comité d'audit composé de Monsieur Jean Volatier en qualité de président et de Monsieur Jean-Marie Lefevre en qualité de membre du comité d'audit.

Missions

Le comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière et, le cas échéant, de formuler des recommandations pour en garantir l'intégrité ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ainsi que, le cas échéant, de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés, le cas échéant, par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et émettre une recommandation au Conseil d'Administration lorsque le renouvellement du mandat du ou des commissaires aux comptes est envisagé ;
- d'assurer le suivi de la réalisation par les commissaires aux comptes de leur mission et tenir compte des constatations et conclusions du Haut conseil du commissariat aux comptes consécutives aux contrôles réalisés par eux ;
- de s'assurer du respect par les commissaires aux comptes des conditions d'indépendance et, le cas échéant, prendre les mesures nécessaires ;
- d'approuver la fourniture des services autres que la certification des comptes (article L. 822-11-2 du Code de commerce) ;
- de rendre compte régulièrement au Conseil d'Administration de l'exercice de ses missions et de rendre également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Le comité d'audit l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée ;

  d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les

domaines ci-dessus.

14.3.3.2 Comité des nominations et rémunérations

Composition

Le Conseil d'Administration est doté d'un comité des nominations et rémunérations composé de Madame Dorothée Burkel en qualité de présidente et de Monsieur Claude Bertrand en qualité de membre du comité des nominations et rémunérations.

Missions

Le comité des nominations et rémunérations est notamment chargé :

En matière de nominations :

- de présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur le directeur général et les directeurs généraux délégués, le cas échéant, la composition du Conseil d'Administration et de ses comités ;
- de proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste des administrateurs pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code MiddleNext ;
- de préparer la liste des personnes dont la désignation comme directeur général, directeur général délégué ou administrateur peut être recommandée ; et
- de préparer la liste des administrateurs dont la désignation comme membre d'un comité du Conseil d'Administration peut être recommandée.

En matière de rémunérations :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par le directeur général et ses directeurs généraux délégués, le cas échéant, en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :
    - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, du directeur général et des directeurs généraux délégués, le cas échéant. Le comité des nominations et des rémunérations propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
    - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives au directeur général et aux directeurs généraux délégués, le cas échéant ;
- d'examiner le montant total de la rémunération au titre de l'activité et son système de répartition entre les membres du Conseil d'Administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du Conseil d'Administration ;
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du comité des nominations et des rémunérations ; et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration ou le directeur général en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des nominations et rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

14.3.3.3 Comité RSE

Composition

Le Conseil d'Administration est doté d'un comité RSE composé de Madame Dorothée Burkel en qualité de présidente et de Monsieur Jean Volatier en qualité de membre du comité RSE.

Missions

Le comité RSE est notamment chargé :

- de s'assurer de la prise en compte des sujets relevant de la responsabilité sociale et environnementale dans la stratégie de la Société et dans sa mise en œuvre ;
- d'examiner les engagements de la Société en matière de développement durable, au regard des enjeux propres à son activité et à ses objectifs ; et
- éclairer le Conseil d'Administration sur le développement, y compris économique, à long terme du groupe grâce à ses actions RSE dans le domaine de la vue et de son amélioration.

De manière générale, le comité RSE apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

14.4 CODE DE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans le cadre de son développement et à la suite de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris, la Société a mis en œuvre des actions pour améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code Middlenext, 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.
Le Code Middlenext peut être consulté sur le site internet de Middlenext (www.middlenext.com).

Le tableau ci-dessous dresse la liste des différentes recommandations de ce Code et précise celles auxquelles la Société se conforme ou non à la date du présent Document d'enregistrement universel.

Recommandations du Code MiddleNext	Conformité	Non-conformité
Pouvoir de « surveillance »		
R1 - Déontologie des membres du conseil	X (1)	
R2 - Conflits d'intérêts	X	
R3 - Composition du conseil – Présence de membres indépendants	X	
R4 - Information des membres du conseil	X	
R5 - Formation des membres du conseil	X (2)	
R6 - Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R7 - Mise en place de comités	X	
R8 - Mise en place d'un comité spécialisé sur la Responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (RSE)	X	
R9 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R10 - Choix de chaque membre du conseil	X	
R11 - Durée des mandats des membres du conseil	X (3)	
R12 - Rémunération des membres du conseil	X	
R13 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X (4)	
R14 - Relation avec les « actionnaires »	X	
Pouvoir exécutif		
R15 - Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise	X (5)	
R16 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	

R17 - Préparation de la succession des « dirigeants »	X	
R18 - Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R19 - Indemnités de départ	X (6)	
R20 - Régimes de retraite supplémentaires	X (7)	
R21 - Stock-options et attribution gratuite d'actions		X (8)
R22 - Revue des points de vigilance	X	

(1) R1 :Les statuts et le règlement intérieur ne prévoient pas d'obligation pour les administrateurs de détenir des actions de la Société.
(2) R5 : Le 28 mars 2023, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des nominations et rémunérations a prévu de mettre en œuvre un plan de formation sur trois ans destiné aux membres du Conseil d'Administration, qui comprendra des formations sur les aspects scientifiques du pipeline de la Société, l'environnement concurrentiel, l'environnement des sciences de la vie, les réglementations applicables et les questions d'éthique, de gouvernance et de responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Chaque administrateur pourra suivre jusqu'à 4 jours de formation sur cette période de trois ans.
(3) R11 : Cette recommandation est appliquée, à l'exception de l'échelonnement des mandats qui ne semble pas à ce stade pertinent au regard de la taille de la Société.
(4) R13 : Le Conseil d'administration procède annuellement à une auto-évaluation de ses méthodes de travail et de son fonctionnement conformément à son règlement intérieur. Les résultats au titre de 2022 ont fait l'objet d'un débat au sein du Conseil d'administration et d'un plan d'action.
(5) R15 : Cette recommandation a été mise en œuvre, sur recommandation du Comité des nominations, rémunérations et RSE ; il en est rendu compte dans le rapport RSE.
(6) R19 : se référer à la Section B.3 concernant les indemnités de départ du Directeur Général.
(7) R20 : La Société n'a à ce jour accordé aucun régime de retraite supplémentaire. La Société suivra cette recommandation si elle accorde un ou des régimes de retraite supplémentaires dans le futur.
(8) R21 : Aucune condition de performance n'est actuellement prévue pour l'exercice de tout ou partie des stock-options ou l'attribution définitive de tout ou partie des actions gratuites. L'exercice de tout ou partie des stock-options et l'attribution définitive de tout ou partie des actions gratuites sont soumis uniquement à des conditions de durée et de présence, l'attribution de ces titres étant mise en œuvre par la Société dans un objectif de fidélisation des bénéficiaires en l'absence d'autre instruments d'intéressement. La Société prévoit d'inclure un critère de performance dans les plans d'attribution gratuite d'actions établis à partir de l'exercice 2023. A la date du Document d'enregistrement universel, ce critère de performance n'a pas encore été arrêté par le conseil d'administration de la Société.

14.5 EVOLUTIONS SIGNIFICATIVES DE LA GOUVERNANCE DEPUIS LA CLOTURE DU DERNIER EXERCICE

A titre de rappel, en date du 10 mai 2022 la Société a annoncé la démission de Madame Martine George de son mandat d'administratrice pour convenance personnelle ; effective à compter du 1er juin 2022. Ainsi, son mandat n'a pas été renouvelé lors de l'Assemblée Générale Annuelle du 31 mai 2022. Le Conseil d'Administration est ainsi composé de 6 administrateurs, dont 3 administrateurs indépendants.

14.6 DISPOSITIF DE CONTRÔLE INTERNE DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIERE

14.6.1 Contrôle interne et gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et gestion des risques de la Société est adpaté à ses orientations stratégiques et à son développement. Il s'appuie sur le guide de l'information périodique des sociétés cotées (Position-Recommandation AMF DOC-2016-05) mis à jour le 29 avril 2021, le guide de mise en oeuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010 ainsi que le dispostif de gestion des risques applicable à son environnement d'activité.]
Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques de la Société est en constante évolution, de façon à s'adapter aux évolutions de l'environnement économique et réglementaire de la Société ou encore à celles

de son organisation ou de ses activités. La Société s'attache à identifier les domaines ou processus de contrôle interne prioritaires.

14.6.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

14.6.2.1 Définition et objectifs

Gestion des risques

La gestion des risques est un levier de management de la Société qui a pour objectifs de :

- sécuriser l'objectif d'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient en apportant des solutions thérapeutiques efficaces à des besoins médicaux non couverts ;
- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus pour favoriser l'atteinte des objectifs en prenant en compte les facteurs de risque ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société mais également des risques spécifiques à leurs périmètres et couvrant l'ensemble des activités ; et
- protéger les collaborateurs et l'environnement.

Contrôle interne

Le dispositif de contrôle interne est défini et mis en oeuvre par le management opérationnel et tous les employés de la Société afin de donner à la Direction générale et aux actionnaires une assurance raisonnable de l'atteinte des objectifs suivants :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le Comité exécutif ;
- le bon fonctionnement des processus internes, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs;
- l'amélioration de la performance opérationnelle ; et
- la fiabilité des informations financières et de façon plus générale de toutes les informations communiquées.

Les principales composantes du contrôle interne, détaillées dans la suite du présent document de référence sont les suivantes :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, s'appuyant sur des ressources compétentes et adéquates et utilisant des systèmes d'information, des procédures, des processus, des outils et des pratiques appropriés ;
- une gestion de l'information fiable et pertinente donnant à chaque employé les moyens d'exercer ses responsabilités ;
- un dispositif de gestion des risques ;
- des activités de contrôle répondant à ces risques et sécurisant les objectifs.
-

14.6.2.2 Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Dans le cadre de son développement et d'admission de ses titres aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext Paris en novembre 2021, la Société envisage un plan d'action destiné à renforcer son dispositif en matière de gestion des risques et de contrôle interne visant à compléter son environnement de contrôle interne existant qui s'appuie sur ses obligations réglementaires au titre des Dispositifs Médicaux et au titre de la norme ISO 13485.

Le Comité Exécutif se réuni une fois par an pour évaluer l'avancement des plans d'actions, les indicateurs de performance établit pour piloter son système de management de la qualité et les résultats des audits internes et externes. Les indicateurs de performance qualité sont suivi selon la fréquence définit de chaque indicateur.

Les actions prioritaires en 2023 relatifs à la gestion des risques et du contrôle interne sont les suivants :

- Revue de la cartographie des risques en tenant compte des impacts d'être admise sur le marché règlementé d'Euronext ainsi que ses obligations réglementaires au titre des Dispositifs Médicaux, Clinique et Production
- Evaluation de la mise en place d'un système de gestion informatisé des documents

- Rationaliser les indicateurs de suivi des projets de R&D (cout, temps et validation des documents règlementaire) Audit de l'environnement achat et ressource humaines

Afin d'éviter toute redondance entre les mises en place de gestion des risques et de contrôle interne et de gestion de la qualité les plans d'actions seront pilotés conjointement et de manière coordonnée. Le périmètre de gestion des risques et de contrôle interne n'est pas limité aux procédures permettant de fiabiliser les informations comptables et financiers, mais concerne l'ensemble des activités concourant aux objectifs de performance de la société.

14.6.2.3 Périmètre de déploiement des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques est destiné à couvrir l'ensemble des activités de la Société. La société de détient ni de filiale di de participation dans d'autres sociétés.

14.6.2.4 Limites des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Au sein de la Société, le contrôle interne et la gestion des risques sont l'affaire de l'ensemble des collaborateurs. Ces dispositifs sont ainsi mise en œuvre de façon permanente par la Direction générale, l'encadrement et in fine les équipes opérationnelles.
Les plans d'actions associent l'ensemble des responsables métiers et les supports sont déployés et communiqués à l'ensemble des collaborateurs au fur et à mesure de leur mise en œuvre.
Ces dispositifs ne peuvent toutefois pas fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints. Les principales limites portent sur les aléas et l'évolution du monde extérieur et sur l'erreur de jugement ou la défaillance humaine dans la prise de décision ou dans la mise en œuvre.

14.6.2.5 Principaux acteurs du contrôle interne et de la gestion des risques et de leur pilotage

Direction générale
La Direction générale est chargée de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société :
elle se tient régulièrement informée de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application, voire de ses excès,

- elle veille à l'engagement des actions correctives nécessaires, et
- elle informe le Conseil d'administration sur les points importants, au travers d'un reporting de ce pilotage au Comité d'audit au moins un fois par an.

La Direction générale, au travers de son Comité exécutif assure également le rôle de gestionnaire des risques avec la responsabilité du déploiement et de la mise en oeuvre du processus global de gestion des risques.

Conseil d'administration et Comité d'audit
Il appartient à la Direction générale de rendre compte au Comité d'audit et au Conseil d'administration des caractéristiques essentielles du dispositif de contrôle interne. En tant que de besoin, le Comité d'audit ou le Conseil d'administration peut faire usage de ses pouvoirs généraux pour faire procéder aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns ou prendre toute autre initiative qu'il estimerait appropriée en la matière.

Comité exécutif
La Direction générale s'appuie sur un Comité exécutif qui assure le pilotage opérationnel du dispositif de contrôle interne et de gestion des risques.
Le Comité exécutif est composé de Hervé Affagard (Directeur Général et co-fondateur), Sian Crouzet (Directrice des opérations), de Carole Schwinter (Directrice de la Technologie), de Isabelle Adeline (Directrice Projets Spéciaux, Propriété Intellectuel, Assurance Qualite et Affaires Reglementaires), de Savita Bernal (Directrice du Business Development) et de Nathalie Corvaia (Directeur Scientifique).
Le Comité exécutif se réunit au moins toutes les deux semaines autour d'un ordre du jour précis et un compte-rendu est établi à l'issue de chaque réunion. Le Comité exécutif se réunit en instance "Comité de gestion des risques" autant que nécessaire et au moins une fois par an.

Directions opérationnelles et support

Le Comité exécutif s'appuie sur l'encadrement opérationnels et support qui mettent en œuvre les actions nécessaires à la gestion des risques et les procédures de contrôle interne relatives à leur responsabilité, y compris l'actualisation et suivi des indicateurs de performance qualité.
.

15 SALARIES

15.1 INFORMATIONS SOCIALES

15.1.1 Nombre de salariés

A la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, le nombre de salariés de la Société est de 51.

15.1.2 Répartition des salariés par département

Répartition par activité (au 31 décembre 2022)	
Générale, commerciale et administrative	Recherche et développement
14	37

15.1.3 Structure et évolution des effectifs au sein de la Société

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des effectifs salariés de la Société depuis le 31 décembre 2022.

Effectifs salariés			
Au 31 décembre 2020	**Au 31 décembre 2021**	**Au 31 décembre 2022**	**A la date du présent Document d'enregistrement universel (le 30 mars 2023)**
33	37	**51**	**51**

15.2 PARTICIPATIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Au 28 février 2023, la participation directe et indirecte des membres du Conseil d'Administration et des membres de la direction ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes :

Membres du conseil d'administration et de la direction	Capital non dilué			BSPCE	BSA	Stock-options	Actions gratuites	Capital dilué		
	Nombre d'actions détenues directement	Nombre d'actions détenues par des sociétés liées	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions sur exercice des BSPCE	Nombre d'actions sur exercice des BSA	Nombre d'actions sur exercice des stock-options	Nombre d'actions gratuites attribuées, en cours d'acquisition	Nombre d'actions détenues directement	Nombre d'actions détenues par des sociétés liées	% du capital et des droits de vote
Jean-Marie Lefevre *Président du conseil d'administration*	0	1.227.905	10,64%	0	0	0	0	0	1.227.905	10,12%
Hervé Affagard *Directeur général*	199.159		1,73%	23.775		50.700	46.089	319.723		2,64%
Seventure Partners *Administrateur*		2.593.068	22,48%	0	0	0	0		2.593.068	21,38%
Dorothée Burkel Administrateur	0	0	0%	0	5.000	0	0	5.000	0	0,04%
Claude Bertrand *Administrateur*	0	0	0%	0	45.000	0	0	45.000	0	0,37%
Jean Volatier *Administrateur*	0	0	0%	0	5.000	0	0	5.000	0	0,04%

15.3 PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code du commerce, les salariés de la Société ne détiennent aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective ou à l'occasion d'autres dispositifs. Les salariés de la Société détenaient cependant, au dernier jour de l'exercice écoulé, 0,01 % du capital social (sur une base non diluée) à l'issue d'attributions gratuites d'actions.

16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE A LA DATE D'APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Au 1er mars 2023, le capital social de la Société s'élève à 1.153.548,20 euros divisé en 11.535.482 actions ordinaires, de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital de la Société sur la base de l'information disponible au 1er mars 2023 :

Actionnaires	Nombre total d'actions (base non diluée)	% du capital et des droits de vote (base non diluée)	Nombre total d'actions (base diluée)	% du capital et des droits de vote (base diluée)
Monsieur Hervé Affagard	199 159	1,73%	319 723	2,64%
Total mandataires sociaux personnes physiques	**199 159**	**1,73%**	**319 723**	**2,64%**
Fonds Seventure	2 593 068	22,48%	2 593 068	21,38%
Crédit Mutuel Innovation SAS	1 412 364	12,24%	1 412 364	11,64%
Biocodex SAS	1 227 905	10,64%	1 227 905	10,12%
Symbiosis LLC	2 027 702	17,58%	2 027 702	16,71%
FPCI Fonds PSIM	1 802 439	15,63%	1 802 439	14,86%
Autres investisseurs	796 493	6,90%	796 493	6,57%
Total Actionnaires historiques	**9 859 971**	**85,48%**	**9 859 971**	**81,28%**
Salariés et consultants	304 759	2,64%	779 983	6,43%
Auto-détention	11 121	0,10%	11 121	0,09%
Flottant	1 160 472	10,06%	1 160 472	9,57%
Total	**11 535 482**	**100,00%**	**12 131 270**	**100,00%**

Se référer à la section 19.1.5 du Document d'enregistrement universel pour une présentation détaillée des conditions d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital, et à la section 19.1.1 du Document d'enregistrement universel pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

16.2 DROIT DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date du présent Document d'enregistrement universel, l'intégralité des actions de la Société sont des actions ordinaires. Chaque action donne droit à un droit de vote dans les assemblées générales, le droit de vote double prévu à l'article L. 22-10-46 du Code de commerce étant expressément exclu par les statuts de la Société.

16.3 CONTROLE DE LA SOCIÉTÉ ET NATURE DE CE CONTROLE ET MESURES PRISES EN VUE D'EVITER QU'IL NE SOIT EXERCE DE MANIERE ABUSIVE

A la date d'approbation du Document d'enregistrement universel, aucun actionnaire ne contrôle directement ou indirectement la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

16.4 ACCORD CONNU DE L'EMETTEUR DONT LA MISE EN ŒUVRE POURRAIT, A UNE DATE ULTERIEURE, ENTRAINER OU EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE CONTROLE QUI S'EXERCE SUR LUI

A la date du présent Document d'enregistrement universel, il n'existe pas de pacte d'actionnaires et, à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre actionnaires.

Par ailleurs, la Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement portant sur une part significative de son capital.

16.5 EVOLUTION DU TITRE

Les actions de la Société sont cotées sur le marché réglementé Euronext Paris sous le symbole MAAT depuis le 8 novembre 2021. Le tableau suivant décrit les évolutions du cours de clôture de l'action de la Société sur Euronext Paris au cours de l'exercice 2022.

Période	HAUT	BAS
1er trimestre 2022…….....	13,55 €	9,50 €
2ème trimestre 2022…….....	13,30 €	10,90 €
3ème trimestre 2022…….....	11,30 €	8,00 €
4ème trimestre 2022…….....	9,60 €	7,40 €

16.6 ETAT RECAPITULATIF DES OPERATIONS REALISEES PAR LES PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ ET PAR LES DIRIGEANTS

Aucune opération sur les titres n'a été réalisée par les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier.

16.7 FRANCHISSEMENT DE SEUILS

La Société n'a reçu aucune notification de franchissement de seuils sur l'exercice 2022.

Par courrier en date du 21 février 2023, Bpifrance, établissement public à caractère industriel et commercial a déclaré avoir franchi en hausse, le 21 février 2023, indirectement par l'intermédiaire de la société Bpifrance Investissement agissant en sa qualité de société de gestion du Fonds PSIM, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 1 802 439 actions représentant autant de droits de vote, soit 15,63% du capital des droits de vote de la Société.

Par courriers en date du 22 février 2023, la société par actions simplifiée Biocodex a déclaré avoir franchi en hausse, le 21 février 2023, les seuils de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 1 227 905 actions représentant autant de droits de vote, soit 10,65% du capital des droits de vote de la Société.

Par courrier en date du 24 février 2023, la société Symbiosis LLC a déclaré avoir franchi en baisse, le 21 février 2023, les seuils de 20% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 2 027 702 actions représentant autant de droits de vote, soit 17,58% du capital des droits de vote de la Société.

17 TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES

17.1 Transactions avec des parties liées

17.1.1 Contrat avec la société Biocodex

La Société a conclu un contrat avec la société Biocodex qui est à ce jour expiré ; elle a également conclu un règlement de copropriété avec cette même société en date du 13 juillet 2021 relatif exclusivement aux règles de protection de propriété intellectuelle développée dans le cadre de l'exécution du contrat précédent (voir Chapitre 20 pour une description de ces deux contrats). Il est néanmoins précisé que les conditions financières d'exploitation des résultats communs et du produit issu du projet développé avec Biocodex dans le cadre des contrats susvisés seront déterminées par le biais d'un contrat distinct, qui n'a pas encore été conclu à ce jour.

17.1.2 Contrat de mandat du Directeur Général

Le Conseil d'Administration a, lors de sa réunion du 29 septembre 2021, a approuvé la conclusion par la Société du contrat de mandat de Monsieur Hervé Affagard au titre de ses fonctions de Directeur Général sous réserve et à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, ledit contrat de mandat définissant notamment (i) les conditions d'exercice de son mandat de Directeur Général de la Société, (ii) le cadre de son activité, et (iii) la rémunération versée au titre du mandat exercé, et les conditions de versement.

17.2 Procédure 'd'évaluation des conventions courantes et conclues à des conditions normales

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-12 du Code de commerce, le Conseil a mis en place une procédure pour l'évaluation des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales.

Cette procédure prévoit une identification des conventions pouvant être qualifiées de réglementées, leur transmission au Conseil pour analyse avant signature, une évaluation des conditions d'établissement des conventions visées, le réexamen du caractère courant et des conditions normales de ces conventions, et au moins une fois par an la présentation par le Comité d'audit de la mise en œuvre de la procédure.

17.3 Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022

Maat Pharma

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Maat Pharma,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

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. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

- **Avec la société Biocodex, S.A.S., 7 avenue Gallieni – 94250 Gentilly, société qui détenait 18,6 % du capital de votre société au 6 juin 2017 et qui en détient 10 % à ce jour**

Nature, objet et modalités

Votre société a conclu le 24 avril 2017 un contrat de consortium avec la société Biocodex visant à mettre en place un programme de recherche et de développement dont l'objectif est principalement de

concevoir, valider et documenter un procédé industriel ou pré-industriel de production de transplant de microbiote d'origine fécale, par voie orale et prenant la forme d'un comprimé ou d'une gélule. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant en date du 6 juin 2017, prolongeant l'échéance du contrat au 28 février 2020.

Le contrat prévoit que si votre société devait ne pas retenir la proposition de mise en œuvre de la production faite par la société Biocodex, alors votre société rembourserait les frais engagés par cette dernière pour le projet. Au 31 décembre 2021, les frais engagés par la société Biocodex s'élèvent à € 311 695 et ont été comptabilisés en comptes fournisseurs et en charges dans les comptes de l'exercice 2021.

Lyon, le 11 avril 2022

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Lionel Denjean

Maat Pharma

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Maat Pharma,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

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. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

- **Avec la société Biocodex, S.A.S., 7, avenue Gallieni – 94250 Gentilly, société qui détenait 18,6 % du capital de votre société au 6 juin 2017 et qui en détient 10 % à ce jour**

Nature, objet et modalités

Votre société a conclu le 24 avril 2017 un contrat de consortium avec la société Biocodex S.A.S. visant à mettre en place un programme de recherche et de développement dont l'objectif est principalement de concevoir, valider et documenter un procédé industriel ou pré-industriel de production de transplant de microbiote d'origine fécale, par voie orale et prenant la forme d'un comprimé ou d'une gélule. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant en date du 6 juin 2017, prolongeant l'échéance du contrat au 28 février 2020.

Le contrat prévoit que si votre société devait ne pas retenir la proposition de mise en œuvre de la production faite par la société Biocodex S.A.S., alors votre société rembourserait les frais engagés par cette dernière pour le projet. Au cours de l'exercice 31 décembre 2022, votre société a versé une somme de € 314 895 correspondant aux frais engagés par la société Biocodex S.AS.

Lyon, le 29 mars 2023

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Lionel Denjean

18 INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

18.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

18.1.1 Etats financiers relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022 et rapport d'audit correspondant des commissaires aux comptes

Cette section comprend à la fois :

- les comptes de la Société retraités en normes IFRS pour la période couvrant les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022 ; et
- les comptes annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2022.

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon Cedex 03

Tél. : +33 (0) 4 78 63 16 16
www.ey.com/fr

Maat Pharma

Exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne

Au Directeur Général,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Maat Pharma et en réponse à votre demande dans le cadre du dépôt du rapport financier annuel, nous avons effectué un audit des comptes de la société Maat Pharma présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France 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.

A notre avis, les comptes de la société Maat Pharma 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 2022, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Lyon, le 29 mars 2023

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Lionel Denjean

S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes

Siège social : 1-2, place des Saisons - 92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1

Etats financiers IFRS
de la société MAAT PHARMA
au 31 décembre 2022

Sommaire

COMPTE DE RESULTAT..... 189

ETAT DU RESULTAT GLOBAL..... 190

BILAN 191

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES..... 192

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE..... 193

NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS..... 194

1. **Description de la société et de l'activité 194**
2. **Base de préparation 194**
3. **Faits significatifs de la période 196**
4. **Evènements postérieurs à la clôture 201**
5. **Information sectorielle 202**
6. **Données opérationnelles 202**
7. **Résultat financier 211**
8. **Impôts sur le résultat 211**
9. **Immobilisations incorporelles et corporelles 214**
10. **Actifs financiers non courants 219**
11. **Stocks, créances et actifs courants 219**
12. **Trésorerie et équivalents de trésorerie 220**
13. **Capitaux propres 220**
14. **Provisions et passifs éventuels 223**
15. **Emprunts et dettes financières 224**
16. **Fournisseurs et comptes rattachés, autres passifs courants, autres passifs non courants 227**
17. **Instruments financiers et gestion des risques 227**
18. **Transaction avec les parties liées 229**
19. **Engagement hors bilan 230**
20. **Honoraires des commissaires aux comptes 230**

COMPTE DE RESULTAT

En k€	Note	2022	2021
Chiffre d'affaires	6.1	1 430	972
Coûts des ventes	6.3	- 339	-166
Marge brute		**1 091**	**806**
Autres produits	6.2	4 122	2 390
Frais de commercialisation et de distribution	6.3	- 347	-217
Charges administratives	6.3	- 4 111	-2 727
Frais de recherche et développement	6.3	- 14 311	-9 145
Résultat opérationnel		**- 13 557**	**- 8 893**
Produits financiers	7	45	0
Charges financières	7	- 201	-126
Résultat financier net		**- 156**	**- 126**
Résultat avant impôt		**- 13 713**	**- 9 019**
Charge d'impôt sur le résultat	8	-	0
Résultat net de la période		**- 13 713**	**- 9 019**
Résultat par action			
Résultat de base par action (en euros)		- 1,4	- 3,7
Résultat dilué par action (en euros)		- 1,4	- 3,7

ETAT DU RESULTAT GLOBAL

En k€	Note	2022	2021
Résultat net		**- 13 713**	**- 9 019**
Réévaluations du passif au titre des régimes à prestations définies (écarts actuariels)	6.4.3	50	15
Impôt lié		- 13	- 4
Total éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**38**	**11**
Total éléments susceptibles d'être reclassés en résultat		**-**	**-**
Autres éléments du résultat global de la période, nets d'impôt		**38**	**11**
Résultat global de la période		**- 13 675**	**- 9 008**

BILAN

En k€	Note	31/12/2022	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	9.1	1 200	806
Immobilisations corporelles	9.2	966	1 107
Actifs financiers non courants	10	436	237
Actifs d'impôt différé	10	-	-
Total actifs non courants		**2 602**	**2 150**
Stocks	11	47	33
Actifs financiers courants	11	63	-
Créance sur crédit d'impôt recherche	11	3 191	1 956
Créances clients	11	709	388
Autres créances courantes	11	2 867	1 588
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12	35 248	43 305
Total actifs courants		**42 124**	**47 270**
Total des actifs		**44 726**	**49 420**
Capital social		994	988
Primes d'émission		38 324	46 464
Réserves			
Report à nouveau		- 12 507	- 7 596
Total des capitaux propres	**13**	**26 811**	**39 856**
Emprunts et dettes financières non courants	15	8 375	4 552
Passif au titre des régimes à prestations définies	6.4.3	96	117
Autres passifs non courants	16	227	191
Passifs d'impôt différé	8	-	-
Passifs non courants		**8 698**	**4 860**
Emprunts et dettes financières courants	15	2 987	1 254
Dettes fournisseurs	16	4 507	2 472
Autres passifs courants	16	1 722	977
Passifs courants		**9 217**	**4 703**
Total des passifs		**17 915**	**9 563**
Total des capitaux propres et passifs		**44 726**	**49 420**

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

En k€	Note	Nombre d'actions ordinaires	Nombre d'actions de préférence	Capital	Primes d'émission	Réserve d'actions propres	Report à nouveau	Total des capitaux propres
Situation au 31 décembre 2020		**206 457**	**1 111 190**	**659**	**19 905**	**-**	**- 4 627**	**15 937**
Résultat net de la période							- 9 019	- 9 019
Autres éléments du résultat global de la période							15	15
Résultat global de la période				**-**	**-**	**-**	**- 9 004**	**- 9 004**
Apurement comptable des pertes antérieures	13				- 5 251		5 251	-
Acquisition des actions gratuites		54 970		5	- 5			-
Conversion des BSA Seventure			25 017	13				13
Effet de la division de la valeur nominale		825 828	4 544 827					-
Conversion des actions de préférence et soulte aux associés		6 149 162	- 5 681 034	47	- 342			- 295
Souscription de BSA					92			92
Augmentation de capital (dont frais)	13	2 647 388		265	32 066			32 331
Paiements fondés sur des actions réglées en instruments de capitaux propres	6.4.4						785	785
Total des transactions avec les propriétaires de la Société			**-**	**330**	**26 559**	**-**	**6 036**	**32 925**
Situation au 31 décembre 2021		**9 883 805**	**-**	**988**	**46 464**	**-**	**- 7 596**	**39 856**
Résultat net de la période							- 13 713	- 13 713
Autres éléments du résultat global de la période							50	50
Résultat global de la période				**-**	**-**	**-**	**- 13 662**	**- 13 662**
Apurement comptable des pertes antérieures	13				- 8 236		8 236	-
Acquisition des actions gratuites	13	48 783		5	- 5			-
Exercice de BSA	13	2 500		0	12			12
Exercice de SO	13	4 165		0	29			30
Souscription de BSA					60			60
Augmentation de capital (dont frais)								-
Achats / Ventes d'actions propres						- 137		- 137
Paiements fondés sur des actions réglées en instruments de capitaux propres	6.4.4						652	652
Total des transactions avec les propriétaires de la Société		**55 448**	**-**	**6**	**- 8 140**	**- 137**	**8 889**	**617**
Situation au 31 décembre 2022		**9 939 253**	**-**	**994**	**38 324**	**- 137**	**- 12 370**	**26 811**

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE

K€		2022	2021
Résultat net de l'exercice	**Note**	**- 13 713**	**- 9 019**
Ajustements pour :			
– Amortissements des immobilisations et droits d'utilisation et variation des provisions	9	429	328
– Résultat financier net	7	156	126
– Coût des paiements fondés sur des actions	6.4.4	652	785
– Subvention d'exploitation sans incidence sur la trésorerie		- 72	- 47
– Retraitements en charges sans incidence sur la trésorerie		-	102
– Autres éléments		- 8	5
Total des éliminations des charges et produits sans incidende sur la trésorerie		**1 157**	**1 299**
Total marge brute d'autofinancement		**- 12 555**	**- 7 720**
Variations des :			
– Créances clients	11	- 321	- 388
– Stocks	11	- 14	- 33
– Crédit d'impôt recherche (CIR)	11	- 1 235	- 466
– Dettes fournisseurs	16	2 036	1 068
– Provisions et avantages du personnel	6.4.5	29	52
– Autres créances/ dettes courantes	11 / 16	- 545	- 443
Total des variations		**- 50**	**- 209**
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles		**- 12 605**	**- 7 929**
Trésorerie nette liée aux activités opérationnelles		**- 12 605**	**- 7 929**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	9	- 662	- 238
Augmentation d'actifs financiers	10	- 199	- 0
Intérêts reçus	n.a.	45	0
Trésorerie nette utilisée par les activités d'investissement		**- 815**	**- 238**
Augmentation de capital et émission de BSA	13	102	32 435
Versement de la soulte liée à la conversion des actions de préférence		-	- 295
Encaissements liés aux nouveaux emprunts et dettes financières	15	7 476	462
Remboursement d'emprunts et dettes financières	15	- 1 926	- 947
Rachat d'actions propres		- 137	
Intérêts payés sur emprunts et dettes financières et frais d'émission d'emprunts	7	- 151	- 97
Trésorerie nette liée aux activités de financement		**5 364**	**31 558**
Variation nette de trésorerie et équivalents de trésorerie		**- 8 057**	**23 391**
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1er janvier		43 304	19 913
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre		**35 247**	**43 304**

NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

1. Description de la société et de l'activité

Maat Pharma S.A. (« la Société » ou « Maat Pharma ») est une société domiciliée en France. Le siège social de la société est situé à Lyon.
Maat Pharma est une société biopharmaceutique spécialisée dans le domaine de l'oncologie au stade clinique et un leader de l'industrie dans la thérapie de restauration du microbiome utilisant des produits biothérapeutiques, constitués d'un microbiome à haute diversité, pour traiter des maladies potentiellement mortelles.
La Société a pour objectif initial, de s'engager à améliorer la survie globale dans les cancers du sang et la maladie du greffon contre l'hôte. Sa plateforme intégrative MET (Microbiome Ecosystem Therapies) permet d'élargir son portefeuille dans les cancers solides. Cette plateforme est constituée d'une partie « Data Science » GutPrint® basée sur des outils bio-informatiques avancés explorant la potentielle activité thérapeutique du microbiome, et servant à identifier les signatures ou profils des MET et d'une partie technologie propriétaire unique de co-cultivation permettant de co-cultiver plusieurs centaines d'espèces bactériennes d'intérêt, selon le design venant de l'outil GutPrint pour une indication donnée, à échelle industrielle. La Société bénéficie de l'engagement de scientifiques de renommée mondiale et des relations établies avec les organismes de réglementation pour favoriser l'intégration du traitement du microbiome dans la pratique clinique.
Les états financiers IFRS de la Société Maat Pharma pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, ont été arrêtés par le Conseil d'Administration du 28/03/2023.

2. Base de préparation

2.1. Déclaration de conformité

Les états financiers de la Société au 31 décembre 2022 sont présentés conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union européenne.
L'ensemble des textes adoptés par l'Union européenne peut être consulté sur le site Internet de la Commission européenne à l'adresse suivante : https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1126/2016-01-01.

2.2. Evolution du référentiel comptable

Les principales nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes ont été publiées et sont d'application obligatoire au 31 décembre 2022 :

- Modifications d'IAS 37 – Contrats onéreux : coûts de réalisation d'un contrat (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2022)
- Modifications d'IAS 16 – Immobilisations corporelles : produits antérieurs à l'utilisation prévue (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2022)
- Modifications d'IFRS 3 – Mise à jour des références au cadre conceptuel (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2022)
- Améliorations annuelles des IFRS – Cycle 2018-2020 (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2022)

Les principales nouvelles normes, amendements de normes et interprétations suivantes ont été publiées et ne sont pas d'application obligatoire au 31 décembre 2022. La Société ne les applique pas par anticipation :

- Modifications d'IAS 12 – Impôts sur le résultat : Impôts différés relatifs à des actifs et passifs résultant d'une même transaction (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023)
- Modifications d'IAS 1 – Présentation des états financiers : classement des passifs en courant / non-courant (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023 sous réserve de l'approbation de l'UE)
- Modifications d'IFRS 16 – Passif de location relatif à une cession-bail (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2024 sous réserve de l'approbation de l'UE)
- Modifications d'IAS 1 et du Practice Statement 2 – Informations sur les politiques comptables (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023)
- Modifications d'IAS 8 – Définition des estimations (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023).

Les impacts attendus de ces amendements ne sont pas jugés significatifs.

2.3. Recours à des estimations et aux jugements

En préparant ces états financiers, la Direction a exercé des jugements et effectué des estimations ayant un impact sur l'application des méthodes comptables de la Société et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.
Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes. L'impact des changements d'estimation est comptabilisé de manière prospective. En conséquence, l'évolution de ces conditions pourrait se traduire par des estimations différentes dans les états financiers futurs de la Société.

- Jugements

Les informations relatives aux jugements exercés pour appliquer les méthodes comptables ayant l'impact le plus significatif sur les montants comptabilisés dans les états financiers sont incluses dans les notes suivantes :

- Note 6.4.3. – Détermination du traitement comptable des plans de rémunérations à base d'actions conformément à la norme IFRS 2
- Note 9.1. – Détermination du traitement comptable des contrats de licence et de collaboration de recherche conformément à la norme IAS 38
- Note 13 – Classement des actions de préférence et des BSA Seventure en tant qu'instruments de capitaux propres conformément à la norme IAS 32

- Hypothèses et incertitudes liées aux estimations

Les informations sur les hypothèses et les incertitudes liées aux estimations qui comportent un risque significatif d'ajustement matériel de la valeur comptable des actifs et passifs sont données dans les notes suivantes :

- Note 6.4.3. – Evaluation des obligations liées aux régimes à prestations définies : principales hypothèses actuarielles conformément à la norme IAS 19
- Note 6.4.4. – Détermination de la juste valeur des plans de rémunérations à base d'actions conformément à la norme IFRS 2

- Note 8.4. – Comptabilisation des actifs d'impôt différé : disponibilité de bénéfices imposables futurs sur lesquels il est possible d'imputer des pertes fiscales reportées en amont et les différences temporaires déductibles conformément à la norme IAS 12
- Note 15 – Avances remboursables : détermination de leur juste valeur conformément à la norme IFRS 9.

2.4. Base d'évaluation

Les états financiers sont préparés sur la base du coût historique.
Les états financiers au 31 décembre 2022 de la Société Maat Pharma ont été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation pour une période d'au moins 12 mois à partir de la date d'approbation des états financiers, et des perspectives de croissance reflétées dans le business plan produit.

2.5. Devise fonctionnelle et de présentation

Les états financiers sont présentés en euros qui est la monnaie fonctionnelle de la Société. Les montants sont arrondis au millier d'euros le plus proche, sauf indication contraire.
Les transactions en monnaie étrangère sont converties en euros en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis en euro en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les gains et pertes de change sur créances et dettes commerciales sont classés au sein du résultat opérationnel. Les autres gains et pertes de change sont classés en résultat financier.

3. Faits significatifs de la période

- 2022

Résultats intermédiaires positifs et complet de MaaT033 : Etude clinique phase Ib et IIa
En janvier 2022, la Société a annoncé des résultats intermédiaires positifs de MaaT033, sa formulation orale, permettant de conclure de manière anticipée l'essai CIMON de Phase 1b. Quatre cohortes de patients ont complété l'étude évaluant la dose de MaaT033 chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Une bonne colonisation du microbiote, qui se maintient dans le temps, a été observée avec MaaT033, associée à un profil de sécurité satisfaisant. En juin 2022, les résultats positifs de l'essai ont été confirmés permettant la sélection d'une dose recommandée pour la suite du développement clinique. Ces données représentent la première confirmation du mécanisme d'action de MaaT033 chez l'homme. Les résultats complets de l'essai de Phase Ib CIMON ont été présentés à l'occasion de la 64e rencontre annuelle de l'ASH en décembre 2022 sous la forme d'un poster.
A la date du présent document, la Société prépare le lancement d'un essai de Phase 2b, « PHOEBUS », pour évaluer MaaT033 comme traitement d'appoint et de maintenance chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cet essai devrait être lancé dans le courant du 1er semestre 2023 au niveau Européen et le critère principal d'évaluation portera sur l'efficacité de MaaT033 à améliorer la survie globale des patients. Lors de l'introduction en Bourse, il avait été annoncé que l'AP-HP serait le promoteur de l'étude en France, dans le cadre d'un essai promu par l'investigateur (Investigator Sponsored Trial). Au regard de l'importance stratégique que revêt cet essai, la Société a indiqué en janvier 2023 se repositionner comme promoteur de l'étude pour toute l'Europe.

Inclusion d'un premier patient dans une étude de Phase 3 de MaaT013
Le 28 mars 2022, la société a annoncé le traitement d'un premier patient dans l'étude clinique « ARES » de Phase 3 évaluant MaaT013 dans le traitement de la maladie aigue du greffon contre l'hôte à prédominance gastro-intestinale et en troisième ligne de traitement.

La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023.
MaaT013 est également administré en accès compassionnel dans le cadre d'une demande d'autorisation d'Accès Compassionnel (ex ATU – nominative) en France mais également dans d'autres pays Européens pour le traitement de l'aGVH chez des patients n'ayant pas répondu à plusieurs lignes de thérapie. Les résultats prometteurs obtenus dans le programme d'accès compassionnel ont été partagés à la conférence annuelle 2022 de l'American Society of Hematology (ASH) lors d'une présentation orale et sous la forme d'un poster lors de l'édition 2022 de l'International Human Microbiome Consortium (IHMC).

Autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis
La Food and Drug Administration (FDA ou l'"Agence") a répondu à la demande d'autorisation d'essai clinique, ou Investigational New Drug application (IND), soumise par la Société pour initier aux États-Unis, un essai clinique pivot de Phase 3 ouvert, à un seul bras, évaluant la sécurité et l'efficacité de MaaT013 chez des patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvH) et résistants aux stéroïdes. La lettre de la FDA indique que l'Agence accepte une liste définie de conditions qui pourraient permettre l'évaluation clinique de MaaT013 aux Etats-Unis. Ces mesures seront intégrées dans le dossier de demande d'IND par la Société. La communication fournit ainsi une marche à suivre concernant la technologie de « pooling » de MaaT Pharma dans le cadre de cet IND. La Société va donc préparer rapidement une lettre de réponse complète et dans l'intervalle, la suspension clinique est maintenue.

Inclusion d'un premier patient dans une étude de Phase 2a de MaaT013 en Immuno-oncologie
En avril 2022 la Société a annoncé le lancement de cet essai clinique de Phase 2a, PICASSO(n=60), promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), l'ipilimumab (Yervoy®) et le nivolumab (Opdivo®), traitements de référence de première ligne des patients avec un mélanome métastatique. L'essai est randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle. L'AP-HP est le promoteur de l'étude et MaaT Pharma met à disposition ses candidats-médicaments et réalise également les analyses du microbiote des patients en utilisant sa plateforme propriétaire gutPrint®. Les principaux critères d'évaluation de l'étude, après 23 semaines de traitement, comprennent le profil de sécurité de MaaT013 et la meilleure réponse globale par comparaison au placebo en tant que traitement d'appoint à l'ipilimumab + nivolumab.
La Société pourrait recevoir au cours du premier semestre 2023 les données en lien avec les biomarqueurs biologiques lorsque la moitié des patients aura été recrutée et que ces derniers auront été évalués 9 semaines après la randomisation.
Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2024, comme prévu.

Contrats de construction et de services avec Skyepharma
Suite à la lettre d'intention bilatérale signée en septembre 2021, la Société a conclu, en février 2022, un contrat dans l'optique de poursuivre les travaux de construction de l'usine de production pharmaceutique, pour une mise en service prévue pour le milieu d'année 2023, et plafonné à hauteur de 8 100 K€. Un deuxième accord couvrant les modalités d'exploitation du site a été signé en mai 2022. Des versements complémentaires sont intervenus sur 2022, soit un total de 1 125 K€.

Subvention et avance remboursable BPI France
Au cours du mois de janvier 2022, la Société a bénéficié du premier versement du programme de subvention METIO, soit 426 K€ en avance remboursable et 639 K€ en subvention. Le montant global maximum du programme est de 4 259 K€. Au 31 décembre 2022, la Société a comptabilisé un produit à hauteur de 387 K€ correspondant aux dépenses du programme sur l'exercice. Également, relativement à ce programme, une avance sur subvention est comptabilisée à hauteur de 225 K€.

Souscription d'emprunts
Au cours de l'exercice 2022, la Société a souscrit trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1 350 K€ chacun, ainsi qu'un prêt innovation de 3 000 K€ auprès de Bpifrance.

Contrat de liquidité
En mars 2022, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation de ses propres actions admises aux négociations sur Euronext Paris ; en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale du 3 mars 2022 et conformément au cadre juridique en vigueur. Un total de 200 000 € a été affecté au compte de liquidité.

Attribution d'actions gratuites
Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a alloué 29 500 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 82 400 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 38 667 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.

Attribution de stock-options
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 27 200 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 13 333 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.

Attribution de bons de souscriptions d'actions
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 52 000 bons de souscription d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 31 mai 2022. Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration procède à l'attribution de 8 000 BSA qui n'avaient pas été souscrits par un des bénéficiaires suite à l'attribution du 29 juin 2022.

Opérations sur le capital liées aux AGA, stock-options et BSA
Le 19 janvier 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital de 250 € issue de l'exercice de 500 BSA 2014 par émission de 2 500 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 630,50 euros, divisé en 9 886 305 actions.
Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 16 mars 2021 pour un montant de 256 € par émission de 2 560 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 886,50 euros, divisé en 9 888 865 actions.
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a constaté l'exercice de 204 options de souscription ou d'achat d'actions. L'augmentation de capital afférente est de 102 euros par émission de 1 020 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune. L'augmentation de capital porte le capital social à 988 988,50 euros, divisé en 9 889 885 actions.
Le 27 septembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté l'exercice de 629 options de souscription ou d'achat d'actions. L'augmentation de capital afférente est de 314,50 euros par émission de 3 145 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune. L'augmentation de capital porte le capital social à 989 303,00 euros, divisé en 9 893 030 actions.
Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation de capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 29 septembre 2021 pour un montant de 128,30 € par émission de 1 283 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 431,30 euros, divisé en 9 894 313 actions.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation de capital issue de la deuxième année de vesting du plan d'actions gratuites du 10 décembre 2020 pour un montant de 4 494 €

par émission de 44 940 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 993 925,30 euros, divisé en 9 939 253 actions.

- 2021

Transfert du siège social
Le 10 décembre 2020, le Conseil d'administration a décidé le transfert du siège social de la Société du 317 avenue Jean Jaurès - 69007 Lyon au 70 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon, avec effet au 11 janvier 2021.

Souscriptions d'actions gratuites (AGA), de bons de souscription de souscription d'actions (BSA) et Stock-Options (SO)
Des ESOP dites Série B ont été allouées par le Conseil d'Administration en date du 10 décembre 2020. Les dates de souscription par les dirigeants, salariés et consultants sont intervenues en février 2021.

Attribution d'actions gratuites
Le 16 mars 2021, le Conseil d'Administration a alloué 1 540 actions gratuites (soit 7 700 actions après mutiplication du nombre d'actions intervenu le 14 octobre 2021), en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 9 janvier 2020.
Le 29 septembre 2021, le Conseil d'Administration a alloué 770 actions gratuites (soit 3 850 actions après mutiplication du nombre d'actions intervenu le 14 octobre 2021), en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 9 janvier 2020.
Le 10 décembre 2021, l'acquisition définitive de 54 970 actions gratuites est intervenue et s'est traduit par une augmentation de capital de 5 K€ par prélèvements sur les réserves.

Accès compassionnel, ex ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation*)*
Dans le cadre d'un accès compassionnel ex ATU, la Société a décidé de déléguer l'exploitation du produit MaaT013 à MEDIPHA SANTE. Le stockage et la distribution du produit ont été également externalisés. Au cours de l'exercice 2021, un total de 972K€ de chiffre d'affaires a été généré (voir Note 6.1).

Recherche, étude et commercialisation
En mars 2021, la Société a publié les premiers résultats positifs de son essai clinique de phase 2 HERACLES avec MaaT013 chez les patients atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (aGvHD), en indiquant que l'étude a atteint ses objectifs clés, principaux et secondaires, avec un impact clinique positif et une bonne tolérance globale chez 21 patients. La Société a confirmé que ces résultats sont en ligne avec les données précédemment observées sur une population plus importante de patients traités avec MaaT013 dans le cadre d'une ATU nominative en France.Le programme MaaT013 est en bonne voie pour progresser vers une étude clinique pivot, ARES, avant la fin d'année. Le plan de l'étude et le programme de développement ont été examinés par l'EMA par le biais de demandes d'avis scientifiques et d'assistance au protocole. Aux États-Unis la demande d'IND (nouveau médicament de recherche / « investigational new drug ») soumise par la Société auprès de la FDA au 2ème trimestre 2021 a initialement fait l'objet d'une suspension clinique (« clinical hold »), reçue au mois d'août 2021. La Société a déposé une demande d'essai clinique auprès de l'ANSM ainsi qu'auprès des autorités de santé espagnoles au mois d'août 2021 pour pouvoir lancer initialement l'essai en France et en Espagne.
En juin 2021, le Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB) s'est prononcé sur la poursuite de l'étude phase 1 CIMON et la progression vers la cohorte 4 sur 5. Cette étude vise à évaluer la tolérabilité du produit MaaT033, pris sous forme orale, chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë après une chimiothérapie intensive.
En décembre 2021, la Société a présenté des résultats complémentaires de l'essai clinique de phase II et du programme d'accès compassionnel de MaaT013 lors d'une présentation orale aux 63ème « Rencontres de l'American Society of Hematology ».

Opérations en capital
L'Assemblée Générale Mixte en date du 4 juin 2021 a décidé de procéder à un apurement comptable des pertes antérieures de (5 251) K€, en imputant la totalité du report à nouveau déficitaire sur le poste « Primes d'émission ».

Subvention et avance remboursable Bpi France
En juillet 2021, la Société a obtenu une subvention de 1 913 K€ de Bpifrance dans le cadre du plan France Relance. Lancé à l'été 2020, ce plan a pour objectif de soutenir les investissements stratégiques dans les secteurs critiques de l'industrie française, dont la Santé. Cette subvention est destinée au programme de recherche et développement et des investissements des nouvelles générations des produits de MaaT Pharma visant à diminuer la dépendance aux donneurs humains pour la production des médicaments. Le programme s'étale sur 38 mois (de novembre 2020 à janvier 2024) avec une assiette de dépense globale de 5 543K€, soit une aide de 1 914 K€. Au 31 décembre 2021, la Société a comptabilisé une avance sur subvention à hauteur de 127 K€ correspondant aux dépenses du programme encourues, en complément du premier versement intervenu le 20 juillet 2021 d'un montant de 478 K€.
En décembre 2021, la Société a obtenu une subvention et une avance remboursable visant à évaluer le candidat médicament de MaaT Pharma (MaaT03X) en immunothérapie en phase préclinique et clinique de phase I/II et de développer sa plateforme de biologie computationelle GutPrint pour formuler les futurs candidats médicaments. Le programme, nommé, METIO porte sur 48 mois (d'aout 2021 à aout 2025) pour une assiette de dépense globale de 9 464 K€ soit une aide de 4 259 K€ répartie entre une subvention de 2 556 K€ et une avance remboursable de 1 704 K€. Au 31 décembre 2021, la Société a comptabilisé un produit à recevoir à hauteur de 27 K€ correspondant aux dépenses du programme sur l'exercice. Aucun versement n'est intervenu sur l'exercice.

Contrats de construction et de services avec Skyepharma
En vue du développement d'une unité de production de produits pharamaceutiques, la Société a conclu un accord de principe avec Skyepharma en septembre 2021, pour la construction et exploitation de la première usine française de production pharmaceutique (grades clinique et commerciale) exclusivement dédiée aux biothérapies issues du microbiote développées par la Société. L'usine sera disponible courant 2023. Dans ce cadre, des travaux préparatoires à ce projet ont débuté en contrepartie du versement d'un montant de 250 K€.

Accord de collaboration et prestations de services
La Société a signé un contrat cadre de prestations de services avec la société Pharmaceutical Research Associates Group B.V. (« PRA ») en date du 29 juillet 2021, pour la gestion de ses essais cliniques, en vue de la réalisation de l'étude de Phase III dite « ARES », promue par la Société. Les autres accords de collaboration et des prestations de services en cours sont décrits en note 6.3.

Introduction en Bourse de MaaT Pharma sur le marché Euronext
Le 3 novembre 2021, MaaT Pharma a réalisé son introduction en bourse sur le marché Euronext à Paris. Le prix de l'offre a été fixé à 13,50 euros par action. L'opération se traduit par une émission de 2 333 333 actions nouvelles, soit une levée de fonds de 31 500 K€, dont :

- une augmentation de capital de 233 K€
- une prime d'émission globale de 31 267 K€.

L'opération sur le capital s'accompagne, d'une part, de la conversion des actions de préférence P2 et P3 en actions ordinaires, impliquant :

- une augmentation de capital par prélèvement sur la prime d'émission de 47 K€
- le versement d'une soulte payable en espèces de 295 K€.

L'opération sur le capital s'accompagne, d'autre part, de l'exercice de BSA investisseurs 2014 et de BSA investisseurs 2015 (« BSA Seventure »), impliquant une augmentation de capital de 13 K€.

Le 9 décembre 2021, l'augmentation de capital complémentaire (option de surallocation) a été réalisée par émission de 314 055 actions nouvelles au prix unitaire de 13,50 euros, soit une levée de fonds de 4 239 K€, dont :

- une augmentation de capital de 31 K€
- une prime d'émission globale de 4 208 K€.

Réduction de la valeur nominale de l'action :
L'assemblée générale mixte du 14 octobre 2021 a décidé la division de la valeur nominale des actions de la Société par cinq ayant pour effet de la porter de 0,50 € à 0,10 €. Ainsi, le nombre d'actions a été porté de 1 317 647 actions à 6 588 235 actions.

Ajustement des ESOP :
L'assemblée générale du 14 octobre 2021 ayant décidé, en cas de réalisation de l'introduction sur Euronext, de diviser la valeur nominale de l'action par 5 et d'ajuster en conséquence les attributions d'ESOPs. Ainsi, chaque BSA/BSPCE donne désormais droit à 5 actions, le prix d'exercice restant le même. Par ailleurs, chaque AGA/SO a été multiplié par 5 et son prix d'exercice a été divisé par 5.

Prêts Garantis par l'Etat (PGE) et autres emprunts
En 2021, la Société a réalisé un différé d'amortissement d'un an supplémentaire de ses 2 PGE et a par ailleurs souscrit à un emprunt de 48 mois de 120 K€ auprès de la BNP Paribas.

4. Evènements postérieurs à la clôture

Une étude de Phase Ib de MaaT033 en maladies neurodégénératives
En janvier 2023, la société a indiqué qu'une étude pilote de Phase 1b sera conduite dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie. Cette extension s'appuie sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité notamment avec le soutien des associations de patients et de médecins, experts dans la maladie SLA. L'étude, développée en collaboration avec des experts du réseau SLA (FILSLAN et ACT4ALS-MND) et avec le soutien fort de l'association française de patients, « Tous en Selles contre la SLA », recrutera jusqu'à 15 patients. Les résultats de l'essai pilote sont attendus au cours du premier semestre 2024.

Augmentation de capital
Le 16 février 2023, MaaT Pharma a réalisé une augmentation de capital. Le prix d'émission a été fixé à 8 euros par action, soit une décote de 11% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes du cours de l'action sur les trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix. L'opération se traduit par une émission de 1 585 00 actions nouvelles, soit une levée de fonds de 12 680 K€, dont :

- Une augmentation de capital de 159 K€
- Une prime d'émission de 12 521 K€

—

5. Information sectorielle

Selon IFRS 8, un secteur opérationnel est une composante d'une entreprise :

- Qui s'engage dans des activités susceptibles de lui faire percevoir des produits et supporter des charges ;
- Dont les résultats opérationnels sont régulièrement suivis par le principal décideur opérationnel ;
- Pour laquelle des informations financières distinctes sont disponibles.

La Société est actuellement composée d'un seul secteur opérationnel qui est l'activité de recherche et développement dans le domaine de l'oncologie et plus spécifiquement dans la thérapie de restauration du microbiome.
Depuis l'exercice 2021, la Société génère un chiffre d'affaires de son produit MaaT013 auprès d'hôpitaux pour le traitement de patients souffrant de la maladie aigue du greffon contre l'hôte dans le cadre de l'Accès compassionnel obtenu. Cette activité s'intègre dans l'activité principale de recherche et développement de la Société.
L'intégralité de l'activité et des actifs de la Société sont situés en France.

6. Données opérationnelles

6.1. Chiffre d'affaires

Conformément à IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients », le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque chaque obligation de performance est satisfaite, à savoir lorsque le contrôle du bien ou du service est transféré au client pour le montant qu'elle s'attend à recevoir.
La Société a bénéficié d'ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative) jusqu'au 30 juin 2021, et relève depuis le 1er juillet 2021 de l'accès compassionnel pour le candidat médicament MaaT013 développé pour le traitement de certaines formes de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (« aGvHD »). Cette autorisation permet à certains patients sélectionnés d'accéder à des médicaments qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché pour traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement adéquat. Depuis février 2021, la Société facture la fourniture des produits de MaaT013 dans le cadre de son accès compassionnel ex ATU. Le chiffre d'affaires est ainsi essentiellement constitué d'une unique obligation de performance : le produit MaaT013. Le prestataire, Medipha, chargé de la gestion administrative et commerciale des « accès compassionnels », agit en tant qu'agent. En effet, Maat Pharma est responsable de la prestation, supporte le risque de stock et la fixation du prix est à sa discrétion. Les prix de transaction sont fixes. Le chiffre d'affaires est comptabilisé à la date de livraison chez le client.

Au 31 décembre 2022, le chiffre d'affaires s'élève à 1 430 K€ incluant les indemnités perçues dans le cadre des accès compassionnel ex ATUn (Autorisation temporaire d'utilisation nominative), désormais appelées « accès compassionnel » depuis le 1er juillet 2021 et délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).
Depuis l'année 2021, de nouveaux patients, majoritairement atteints de la maladie du greffon contre l'hôte, ont donc pu bénéficier d'un accès précoce au traitement par MaaT013. Cette indemnisation tient compte du besoin médical, du bénéfice pour le patient, démontré à travers l'étude clinique de phase 2 HERACLES et les données d'accès « précoces » via les ATUn, des économies potentiellement générées pour les établissements de santé ainsi que des dépenses de recherche et développement encourues et à venir pour

amener le produit MaaT013 jusqu'au AMM. La décision de se faire indemniser d'une partie des produits développés n'a été prise qu'en 2021.

6.2. Autres produits opérationnels

Les subventions publiques d'exploitation qui compensent des charges encourues par la Société sont comptabilisées de façon systématique en résultat en « Autres produits » sur la période au cours de laquelle les charges sont comptabilisées.
Le crédit d'impôt recherche (CIR) est octroyé aux entreprises par l'Etat Français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses de recherche (notamment les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés et les frais de propriété intellectuelle) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les Sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses. Ce crédit d'impôt recherche est traité comme une subvention publique par analogie.

Les autres produits se décomposent comme suit :

En k€	2022	2021
Subventions d'exploitation	925	434
Crédit d'impôt recherche (CIR)	3 191	1 956
Autres	6	-
Total autres produits	**4 122**	**2 390**

L'évolution du montant du crédit d'impôt recherche se justifie mécaniquement par la hausse des dépenses de personnel et des dépenses de sous-traitance liées aux opérations de recherche de la Société.
La hausse des subventions d'exploitation s'explique par l'augmentation des opérations de recherche notamment sur le projet METIO.

6.3. Charges opérationnelles

La Société a choisi de présenter les charges opérationnelles par fonction :

- Le coût des ventes correspond aux coûts nécessaires à l'élaboration des produits vendus par l'entreprise. Il s'agit principalement du coût des matières, des frais de personnel nécessaires à la production, de la sous-traitance et des remises gouvernementales telles que définies dans l'article 78 de la LFSS pour 2021, calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes.
- Les frais de commercialisation et de distribution correspondent aux prestations externes nécessaires pour la gestion logistique et le transport des produits vendus.
- Les charges administratives correspondent aux coûts des fonctions supports et de la direction générale.
- Les frais de recherche et développement correspondent aux coûts internes et externes de recherche et développement de nouveaux produits/thérapies y compris cliniques.

Les charges opérationnelles se décomposent par nature comme suit :

	Note	2022	2021
Production stockée		**14**	**33**
Total avantages du personnel		**- 5 872**	**- 3 963**
Sous-traitance et collaboration de recherche		- 7 615	- 4 744
Autres rémunérations d'intermédiaires et honoraires		- 2 585	- 976
Achats non stockés de matière et fournitures		- 448	- 224
Coûts liés aux brevets		- 436	- 779
Maintenance, maintenance informatique et entretien		- 392	- 295
Déplacements, missions et réceptions		- 290	- 81
Publicité, publications, relations publiques		- 194	- 147
Transports de biens et transports collectifs du personnel		- 162	- 78
Rémunérations d'experts scientifiques		-	- 280
Autres charges		- 637	- 345
Total achats et charges externes		**- 12 760**	**- 7 949**
Total amortissements des immobilisations et droits d'utilisation		**- 429**	**- 328**
Taxes		**- 62**	**- 48**
Total des charges opérationnelles		**- 19 109**	**- 12 255**

La variation de 2 871 K€ observée sur la sous-traitance et la collaboration de recherche est essentiellement due au démarrage de l'étude clinique « ARES » de Phase 3 évaluant MaaT013 dans le traitement de la maladie aigue du greffon contre l'hôte, ainsi que l'augmentation des besoins de production pour soutenir le développement clinique et l'augmentation d'échelle de production de MaaT033.
La variation de 1 609 K€ observée sur les autres rémunérations d'intermédiaires et honoraires s'expliquent par les coûts additionnels liés à la cotation en Bourse, ainsi que par les frais des consultants assistant les démarches réglementaires, notamment aux Etats-Unis, et des consultants dédiés au projet de construction de la nouvelle usine de production.
Le poste d'autres charges se compose principalement des charges d'assurances, de télécommunications et d'informatique. L'augmentation des autres charges de 292 K€ s'explique par la mise en œuvre d'un nouvel environnement serveur dédié à l'outil GutPrint et SAP, contractualisé en juillet 2021 avec un impact sur une année complète en 2022.

MaaT Pharma a pour activité la recherche et le développement de solutions thérapeutiques dans le domaine du Microbiote Intestinal. Dans ce cadre, MaaT Pharma a conclu des accords de collaboration avec des tiers afin de soutenir cet effort de recherche.
En particulier, les contrats Bioaster, INRAE APHP, INRAE et Université de Paris, SAAT Lutech et Pharmaceutical Research Associates Group B.V. (« PRA ») n'ont pas fait l'objet d'évolution significative.
Les contrats ayant fait l'objet d'évolution significative sont les suivants :

- **Contrat Biocodex** :

La Société a signé un contrat avec le laboratoire pharmaceutique Biocodex en 2017 (avec entrée en vigueur rétroactive en date du 1er avril 2016) pour le développement d'une forme orale de ses produits (MaaT033). Ce contrat est échu depuis 2020. Les connaissances communes issues de cette collaboration sont la copropriété des parties à 50/50.
Aucun brevet/savoir-faire n'est acquis auprès de Biocodex, il s'agit de la création conjointe de nouvelles connaissances. Tous les montants encourus par la Société dans le cadre de ce contrat ont été comptabilisés en charges.
MaaT Pharma a l'exclusivité d'exploitation du produit capsule et une priorité devait être accordée à Biocodex pour la production, dès lors que ce dernier aurait effectué une proposition portant sur la production des produits.
Le contrat prévoyait que si dans le futur MaaT Pharma ne devait pas retenir la proposition de mise en œuvre de la production faite par Biocodex alors MaaT Pharma rembourserait les frais engagés par Biocodex pour le projet. Fin 2021, Maat Pharma a décidé de ne pas retenir la proposition de Biocodex remise en juillet 2021. Au 31 décembre 2021, les frais engagés par Biocodex s'élevaient à 312 K€. Ce montant était comptabilisé en dette fournisseur au 31 décembre 2021. Un montant de 315 K€ a effectivement été versé au cours du premier semestre 2022.

- **Contrat INRAE Transfert** :

La Société a signé un contrat cadre avec INRA et INRAE Transfert en décembre 2014 avec un double objectif : (i) réaliser une étude de recherche portant sur la préparation et le stockage d'échantillons

intestinaux humains conditionnés pour la microbiothérapie et, (ii) octroyer à MaaT Pharma pendant la durée du contrat l'exclusivité des brevets, résultats et savoir-faire antérieurs au contrat développé par l'INRA.
INRAE Transfert a réalisé l'étude de recherche. A la suite de celle-ci, depuis 2016, MaaT Pharma réalise la fabrication des lots cliniques, leur optimisation et la conduite du développement clinique associé. Les résultats communs issus de l'étude seront la copropriété des parties à 50/50.
Les paiements relatifs à l'étude de recherche effectuée par INRAE Transfert antérieurement à 2018 ont été comptabilisés en charges au fur et à mesure où les services étaient rendus. Les paiements fixes au titre des savoirs-faires antérieurs acquis dans le cadre du contrat sont activés en tant qu'immobilisation incorporelle acquise, de même que les compléments de prix versés à l'atteinte de « milestones » (étapes clés - cf. Note 9.1). Au cours de l'exercice 2022, l'inclusion d'un patient en phase III a été atteint, conduisant à la capitalisation d'un montant de 350 K€ versé au titre du jalon atteint.

- **Contrats de construction et de services avec Skyepharma (2022) :**

Début février 2022, la Société a conclu un accord de partenariat avec Skyepharma pour augmenter sa capacité de production cGMP et ainsi soutenir le développement clinique puis commercial de ses deux candidats médicaments les plus avancés (MaaT013 et MaaT033) et accélérer son activité R&D et de développement clinique sur les produits de nouvelle génération (MaaT03x). La société s'engage à verser une somme forfaitaire au titre de la construction des bâtiments et des services afférents d'un montant total de 625 K€, dont 250 K€ versés en septembre 2021, 250 K€ versé en février 2022 et 125 K€ versé en novembre 2022. Ce nouveau site de production, entièrement dédié à la fabrication de biothérapies issues du microbiote devrait être opérationnel courant 2023.
Les Parties exploiteront ce site de fabrication dans le cadre d'un deuxième accord qui a été signé en juin 2022. La Société contribuera partiellement au financement de la construction du bâtiment et des équipements de production génériques d'un montant de 750 K€ qui a été versé en décembre 2022 et 1 000 K€ qui sera versé avant fin 2023. En outre, la Société s'est engagée à payer une indemnité semestrielle, couvrant la mise à disposition des locaux et prestations de services associées (notamment la responsabilité pharmaceutique), dont le montant sera déterminé et versé au terme de la construction de l'usine selon le coût définitif de construction financé par Skyepharma. L'accord final prendra fin automatiquement sept ans après la date de mise en service du bâtiment et pourra être prolongé sous réserve d'un accord mutuel des deux parties sur les conditions de ce renouvellement.

6.4. Personnel et effectifs

6.4.1. Effectif

Les effectifs correspondent aux effectifs en équivalent temps plein comprenant les CDD et CDI. La majorité sont des cadres.

	2022	2021
Effectif moyen sur l'exercice au 31 décembre	**43**	**33**

Depuis 2021, la Société a renforcé ses effectifs notamment à la Direction Clinique, ainsi que dans les équipes de production, d'assurance qualité et de services administratifs.

6.4.2. Charges de personnel

Les charges de personnel sont comptabilisées au fur et à mesure des services rendus.

Les charges de personnel s'analysent de la manière suivante :

En K€	2022	2021
Salaires et traitements	- 3 666	- 2 470
Cotisations sociales	- 1 069	- 477
Charges au titre de régimes d'avantages postérieurs à l'emploi à cotisations définies	- 310	- 194
Charges au titre des régimes d'avantages postérieurs à l'emploi à prestations définies	21	- 37
Paiements fondés sur des actions réglés en instruments de capitaux propres	- 848	- 785
Total	**- 5 872**	**- 3 963**

La hausse des charges de personnel est principalement liée à l'augmentation des effectifs et à l'attribution de nouveaux plans en instruments de capitaux propres en 2021 et 2022 (cf. Note 6.4.4).
Également, depuis 2022, les cotisations sociales ne bénéficient plus de l'allègement lié au bénéfice du statut JEI.
Des précisions quant à la rémunération des principaux dirigeants sont présentées en Note 6.4.5.

6.4.3. Avantages au personnel

Avantages du personnel à court terme
Les avantages à court terme du personnel sont comptabilisés en charges lorsque le service correspondant est rendu. Un passif est comptabilisé pour le montant que la Société s'attend à payer s'il a une obligation actuelle juridique ou implicite d'effectuer ces paiements en contrepartie de services passés rendus par le membre du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable. Les jetons de présence sont classés en avantages du personnel à court terme.

Régimes à prestations définies
Les régimes à prestations définies de la Société correspondent aux indemnités de départ à la retraite versées aux salariés en France.
L'obligation de la Société au titre de ces régimes est comptabilisée au passif et évaluée selon une méthode actuarielle qui tient compte du taux de rotation des salariés, de leur espérance de vie, du taux de progression des salaires et d'un taux d'actualisation (taux Bloomberg zone € AA). Le calcul est réalisé selon la méthode des unités de crédit projetées avec salaire de fin de carrière. Les principales hypothèses sont énoncées ci-après.
Le coût des services est comptabilisé en charges de personnel. Il comprend le coût des services rendus au cours de la période, le coût des services passés résultant de la modification ou de la réduction d'un régime, intégralement comptabilisé en résultat de la période au cours de laquelle il est intervenu, et les pertes et gains résultant des liquidations.
La charge d'intérêt, correspondant à l'effet de désactualisation des engagements, est comptabilisée en charges financières.
Les réévaluations du passif (écarts actuariels) sont comptabilisées en autres éléments non recyclables du résultat global.
La décision d'agenda finale du Comité d'interprétation de l'IASB du 24 mai 2021 concernant l'attribution d'avantages du personnel (notamment les indemnités de départ à la retraite) aux périodes de service selon IAS 19 n'a pas d'impact significatif pour la Société.

Régimes à cotisations définies
Les cotisations à payer à un régime à cotisations définies sont comptabilisées en charges lorsque le service correspondant est rendu. Les sommes dues à la clôture de l'exercice sont constatées en « autre passifs courants ». Les cotisations payées d'avance sont comptabilisées à l'actif dans la mesure où un

remboursement en trésorerie ou une diminution des paiements futurs est possible. Les régimes à cotisations définies de la Société correspondent au régime de retraite général de la Sécurité sociale et aux régimes complémentaires.

La variation de la valeur actualisée de l'obligation au titre des indemnités de départ à la retraite se présente de la façon suivante :

	2022	2021
Solde au 1er janvier	**117**	**80**
Comptabilisés en résultat net		
Coût des services rendus au cours de la période	25	51
Coût financier	4	1
Total	**146**	**132**
Compris dans les autres éléments du résultat global		
Perte (gain) liés à la réévaluation du passif (écarts actuariels)	-50	-15
Total	**96**	**117**
Autres		
Prestations payées		
Total	**96**	**117**
Solde au 31 décembre	**96**	**117**

Les principales hypothèses actuarielles retenues à la date de clôture sont les suivantes :

	2022	2021
Taux d'actualisation	3,80%	0,96%
Taux d'augmentation des salaires	1,00%	1,00%
Turnover	Table Dares : R&D de 20 à 50 ans	Table Dares : R&D de 20 à 50 ans
Age de départ en retraite	65	65
Table de mortalité	Insee 2015-2017	Insee 2015-2017

La duration, correspondant à la durée moyenne du passif (durée entre la date actuelle et la date de paiement probable de l'indemnité de départ en retraite), est de 26 ans en 2022 et 29 ans en 2021.

À la date de clôture, des modifications raisonnablement possibles de l'une des hypothèses actuarielles pertinentes auraient affecté l'obligation au titre des indemnités de départ à la retraite des montants suivants (autres hypothèses constantes) :

	31-déc-22		31-déc-21	
	Augmentation	Diminution	Augmentation	Diminution
Taux d'actualisation (variation de 1 %)	13	-15	20	-23
Taux d'augmentation des salaires (variation de 1 %)	-16	14	-25	20

6.4.4. Rémunérations à base d'actions

Les plans d'attribution de BSA, BSPCE, actions gratuites et Stock Options aux dirigeants, salariés et consultants de MaaT Pharma sont des plans à base d'actions réglées en instruments de capitaux propres.
La juste valeur déterminée à la date d'attribution de ces plans selon la méthode Black-Scholes est comptabilisée en charges, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Le montant comptabilisé en charges est ajusté pour refléter le nombre des

droits pour lesquels il est estimé que les conditions de service seront remplies, de telle sorte que le montant comptabilisé in fine est basé sur le nombre réel de droits qui remplissent les conditions de service à la date d'acquisition.

Plans Série A :
Entre 2014 et 2017, l'assemblée générale de la Société Maat Pharma a autorisé le Conseil d'Administration à mettre en place 7 plans d'attribution de BSPCE et BSA aux dirigeants, salariés et consultants de Maat Pharma, dits « ESOP Série A ». Les bons expirent le 31 décembre 2025.

Plans Série B :
En janvier 2020, l'assemblée générale a autorisé le Conseil d'Administration à mettre en place un plan d'attribution d'actions gratuites, BSA et SO aux dirigeants, salariés et consultants de MaaT Pharma, dits « ESOP Série B ».
L'exercice des bons et l'acquisition des AGA est soumis à une condition de présence graduelle : un tiers à la date du premier anniversaire annuel, un tiers à la deuxième anniversaire annuel et un douzième par mois par la suite pour le tiers restant. De plus, en cas d'introduction en bourse au-delà de certains seuils fixés, rachat ou fusion, tous les plans deviennent exerçables par anticipation. En outre, les contrats des fondateurs impliquent des conditions de service complémentaires qui viennent affecter le rythme d'acquisition des droits.
Attribution d'actions gratuites
Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a alloué 29 500 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 82 400 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 38 667 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Attribution de stock-options
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 27 200 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 13 333 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.

Attribution de bons de souscriptions d'actions
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 52 000 bons de souscription d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 31 mai 2022.
Dans la mesure où le prix de souscription de ces bons de souscription d'actions correspond à leur juste valeur, aucune charge de rémunération n'est comptabilisée à ce titre.

Une partie des attributions d'ESOP (actions gratuites et options de souscription ou d'achat d'actions) sont intervenues le 14 décembre 2022. De fait, la charge afférente ne sera comptabilisée qu'à compter de l'exercice 2023.

Ajustement post-IPO des conditions :
L'assemblée générale du 14 octobre 2021 ayant décidé, en cas de réalisation de l'introduction sur Euronext, de diviser la valeur nominale de l'action par 5 et d'ajuster en conséquence les attributions d'ESOPs. Ainsi, chaque BSPCE/BSA donne désormais droit à 5 actions, le prix d'exercice restant le même. Par ailleurs, chaque AGA/SO a été multiplié par 5 et son prix d'exercice a été divisé par 5.
Les données dans les tableaux ci-dessous ont été ajustées en conséquence.

Les principales caractéristiques relatives aux attributions dans le cadre des plans existants sont les suivantes :

	Nombre de BSA/BSPCE/AGA/SO	Nombre d'actions sous-jacentes	Date du Conseil d'Administration autorisant l'attribution	Date limite d'exercice
BSA Personnes Clés 2014*	2 292	11 460	09/02/2016	31/12/2025
BSA Personnes Clés 2014*	3 750	18 750	12/03/2015	31/12/2025
BSA Personnes Clés 2015*	1 961	9 805	09/02/2016	31/12/2025
BSA Personnes Clés 2016 T1*	1 000	5 000	21/09/2017	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2014*	930	4 650	12/03/2015	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2015*	4 076	20 380	09/02/2016	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2016 T1*	890	4 450	02/02/2017	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2016 T1*	890	4 450	21/09/2017	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2016 T1*	140	700	21/09/2017	31/12/2025
BSPCE Personnes Clés 2016 T1*	890	4 450	22/09/2016	31/12/2025
BSA / BSPCE Personnes Clés 2017*	1 760	8 800	21/09/2017	31/12/2025
BSA / BSPCE Personnes Clés 2017*	5 360	26 800	27/09/2018	31/12/2025
Total Série A	**23 939**	**119 695**		
AGA 2020**	164 935	164 935	10/12/2020	N/A
AGA 2021**	7 700	7 700	16/03/2021	N/A
	3 850	3 850	29/09/2021	N/A
BSA 2020*	28 501	142 505	10/12/2020	31/12/2030
Stock Options 2020**	74 875	74 875	10/12/2020	31/12/2030
AGA 2022	29 500	29 500	17/03/2022	N/A
	82 400	82 400	29/06/2022	N/A
	38 667	38 667	14/12/2022	N/A
BSA 2022	52 000	52 000	29/06/2022	30/06/2032
Stock Options 2022	27 200	27 200	29/06/2022	30/06/2032
	13 333	13 333	14/12/2022	15/12/2032
Total Série B	**522 961**	**636 965**		
Total	**546 900**	**756 660**		

(*) L'assemblée générale du 14 octobre 2021 ne modifie pas le nombre de BSA et BSPCE.

(**) Le nombre d'AGA et SO est multiplé par cinq pour tenir compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions de la Société suite à l'assemblée générale du 14 octobre 2021.

Les données utilisées pour évaluer les justes valeurs à la date d'attribution des ESOP Série B en 2022 sont les suivantes :

	BSA 2022	SO 2022	AGA 2022
Juste valeur en date d'attribution (en €)	11,20	11,20	de 11,20 à 11,60
Prix de l'action en date d'attribution (en €)	11,20	11,20	de 11,20 à 11,60
Prix d'exercice de l'option (en €)	11,20	11,20	N/A
Volatilité attendue (moyenne pondérée)	26%	26%	N/A
Durée de vie attendue (moyenne pondérée)	6,00	6,00	2,00
Dividendes attendus	-	-	-
Taux d'intérêt sans risque (basé sur les obligations d'État)	1,60%	1,60%	N/A

Les variations constatées au titre des plans ESOP Série A sont les suivantes :

	BSA 2014	BSA 2015	BSA 2016	Total BSA Série A	
	Nombre de bons	Nombre de bons	Nombre de bons	Nombre de bons	Prix moyen pondéré d'exercice (en €)
En circulation au 31 décembre 2020*	**6 042**	**1 961**	**1 000**	**9 003**	**19,66**
Exerçables au 31 décembre 2020	**6 042**	**1 961**	**1 000**	**9 003**	
Déchues pendant la période				-	
Exercées pendant la période				-	
Attribuées pendant la période				-	
En circulation au 31 décembre 2021*	**6 042**	**1 961**	**1 000**	**9 003**	**19,66**
Exerçables au 31 décembre 2021	**6 042**	**1 961**	**1 000**	**9 003**	
Déchues pendant la période				-	
Exercées pendant la période	- 500			**- 500**	
Attribuées pendant la période				-	
En circulation au 31 décembre 2022	**5 542**	**1 961**	**1 000**	**8 503**	**19,66**
Exerçables au 31 décembre 2022	**5 542**	**1 961**	**1 000**	**8 503**	

	BSPCE 2014	BSPCE 2015	BSPCE 2016	BSA / BSPCE 2017	Total BSPCE Série A	
	Nombre de bons	Nombre de bons	Nombre de bons	Nombre de bons	Nombre de bons	Prix moyen pondéré d'exercice (en €)
En circulation au 31 décembre 2020*	**930**	**4 076**	**2 810**	**7 120**	**14 936**	**5,17**
Exerçables au 31 décembre 2020	**930**	**4 076**	**2 810**	**5 935**	**9 365**	
Déchues pendant la période					-	
Exercées pendant la période					-	
Attribuées pendant la période					-	
En circulation au 31 décembre 2021*	**930**	**4 076**	**2 810**	**7 120**	**14 936**	**5,17**
Exerçables au 31 décembre 2021	**930**	**4 076**	**2 810**	**7 120**	**14 936**	
Déchues pendant la période					-	
Exercées pendant la période					-	
Attribuées pendant la période					-	
En circulation au 31 décembre 2022	**930**	**4 076**	**2 810**	**7 120**	**14 936**	**5,17**
Exerçables au 31 décembre 2022	**930**	**4 076**	**2 810**	**7 120**	**14 936**	

Les variations constatées au titre des plans ESOP Série B sont les suivantes :

	BSA 2020		BSA 2022		SO 2020		SO 2022	
	Nombre de bons	Prix moyen pondéré d'exercice des bons (en €)	Nombre de bons	Prix moyen pondéré d'exercice des bons (en €)	Nombre de stock options	Prix moyen pondéré d'exercice des SO (en €)	Nombre de stock options	Prix moyen pondéré d'exercice des SO (en €)
En circulation au 31 décembre 2020*								
Exerçables au 31 décembre 2020	-		-	-	-	-		
Déchues pendant la période	-		-		-		-	
Exercées pendant la période	-		-		-		-	
Attribuées pendant la période*	28 501	35,42	-		74 875	7,08	-	
En circulation au 31 décembre 2021*	**28 501**	**35,42**	**-**		**74 875**	**7,08**	**-**	
Exerçables au 31 décembre 2021	**9 500**		**-**		**24 958**		**-**	
Déchues pendant la période	-		-		- 8 335		-	
Exercées pendant la période	-		-		- 4 165	7,08	-	
Attribuées pendant la période*	-		52 000	11,20	-		40 533	10,48
En circulation au 31 décembre 2022	**28 501**		**52 000**	**11,20**	**62 375**	**7,08**	**40 533**	**10,48**
Exerçables au 31 décembre 2022	**19 001**		**-**		**41 583**		**-**	

	AGA 2020	AGA 2021	AGA 2022
	Nombre d'AGA	Nombre d'AGA	Nombre d'AGA
En circulation au 31 décembre 2020*	**-**	**-**	**-**
Exerçables au 31 décembre 2020	**-**	**-**	**-**
Déchues pendant la période	-	-	-
Exercées pendant la période	- 54 970	-	-
Attribuées pendant la période*	164 935	11 550	-
En circulation au 31 décembre 2021*	**109 965**	**11 550**	**-**
Exerçables au 31 décembre 2021	**-**	**-**	**-**
Déchues pendant la période	- 20 070	- 2 570	- 8 250
Exercées pendant la période	- 44 940	- 3 843	-
Attribuées pendant la période*	-		150 567
En circulation au 31 décembre 2022	**44 955**	**5 137**	**142 317**
Exerçables au 31 décembre 2022	**-**	**-**	**-**

L'introduction en bourse n'a pas déclenché de cas de vesting anticipé.

6.4.5. Rémunération des principaux dirigeants (parties liées)

Les principaux dirigeants, correspondant aux membres du Comité Exécutif et du Conseil d'Administration, ont perçu les rémunérations suivantes :

	2022	2021
Avantages du personnel à court terme	1 272	1 117
Avantages postérieures à l'emploi à cotisations définies	195	100
Avantages postérieures à l'emploi à prestations définies	-9	28
Paiements fondés sur des actions	569	681
Total	**2 027**	**1 927**

Le passif lié aux avantages postérieurs à l'emploi à prestations définies au titre des principaux dirigeants est de 64 K€ au 31 décembre 2022 contre 73 K€ au 31 décembre 2021.

7. Résultat financier

Les produits et les charges provenant des intérêts sur emprunts, dettes financières et dettes de loyers sont comptabilisés selon la méthode du taux d'intérêt effectif.
Le résultat financier inclut également les variations de juste valeur des obligations remboursables en actions qui sont évaluées à la juste valeur par le biais du compte de résultat.

Les produits financiers et charges financières de la Société comprennent :

	2022	2021
Charges d'intérêts sur emprunts	- 171	- 106
Charges d'intérêts sur dettes de loyers IFRS 16	- 14	- 15
Autres charges financières	- 16	- 6
Total charges financières	**- 201**	**- 126**
Autres produits financiers	45	-
Total produits financiers	**45**	**-**
Résultat financier	**- 156**	**- 126**

La hausse des charges financières au 31 décembre 2022 est principalement liée à la souscription des nouveaux emprunts au cours de l'exercice (note 15).
Les produits financiers au 31 décembre 2022 correspodent aux produits d'intérêts des comptes à terme souscrits au cours de l'exercice (note 12).

8. Impôts sur le résultat

Impôt sur le résultat
Les impôts sur les résultats comprennent la charge (le produit) d'impôt exigible et la charge (le produit) d'impôt différé, calculés conformément aux législations fiscales en vigueur dans les pays où les résultats sont taxables. Ils sont comptabilisés dans le compte de résultat, sauf s'ils portent sur des éléments comptabilisés en autres éléments du résultat global, directement en capitaux propres ou dans le cadre de regroupements d'entreprises.

Impôt exigible

L'impôt exigible comprend le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du bénéfice (ou de la perte) imposable d'une période et tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des périodes précédentes. Le montant de l'impôt exigible dû (ou à recevoir) est déterminé sur la base de la meilleure estimation du montant d'impôt que la Société s'attend à payer (ou à recevoir) reflétant, le cas échéant, les incertitudes qui s'y rattachent. Il est calculé sur la base des taux d'impôts qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture. L'impôt exigible inclut également tout impôt qui provient de la déclaration de dividendes.
Les actifs et les passifs d'impôt exigible sont compensés à condition qu'ils remplissent certains critères.

Impôts différés
L'impôt différé est comptabilisé sur la base des différences temporelles entre la valeur comptable des actifs et passifs et leurs bases fiscales.
Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés au titre des différences temporelles déductibles et des pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés que dans la mesure où il est probable que la Société disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés. Les bénéfices futurs imposables sont évalués par rapport au renversement des différences temporelles imposables. Si le montant des différences temporelles ne suffit pas à comptabiliser l'intégralité d'un actif d'impôt différé, les bénéfices futurs imposables, ajustés du renversement des différences temporelles, sont évalués par rapport au plan d'activité de la Société. Les actifs d'impôt différé sont examinés à chaque date de clôture et sont réduits dans la mesure où il n'est désormais plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible. Ces réductions sont reprises lorsque la probabilité de bénéfices futurs imposables augmente.
Les actifs et passifs d'impôt différé sont évalués aux taux d'impôt dont l'application est attendue sur la période au cours de laquelle l'actif sera réalisé et le passif réglé, sur la base des taux d'impôts qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture, et rend compte, le cas échéant, de l'incertitude relative aux impôts sur le résultat.
Les actifs et les passifs d'impôt différé sont compensés à condition qu'ils remplissent certains critères.

La Société ne doit aucun impôt exigible et les impôts différés passifs sont compensés par des impôts différés actifs (cf. Note 8.4).

8.1. Charge d'impôt sur le résultat

	2022	2021
Charge d'impôt exigible	-	-
Charge d'impôt différé		
TOTAL	**-**	**-**

8.2. Preuve d'impôt sur le résultat

Le rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt théorique se présente comme suit :

	2022	2021
Résultat avant impôts	- 13 713	- 9 019
Taux d'imposition normatif	25,0%	25,0%
Charge d'impôt théorique	**- 3 428**	**- 2 255**
Eléments de rapprochement avec le taux effectif		
- Crédit d'impôt compétitivité emploi		
- CIR	- 798	- 489
- Déficit non activé	4 007	3 445
- Charge de rémunération à base d'actions	212	147
- Effet de changement de taux d'imposition		
- Autres effets d'impôts sur différences permanentes	7	- 849
- Autres différences		
(Charge) / produit d'impôt effectivement constaté	**-**	**-**

Les différences permanentes sur l'exercice 2021 correspondent principalement aux frais d'émissions liés à l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'introduction en bourse comptabilisés en capitaux propres.

8.3. Ventilation des actifs (passifs) nets d'impôts différés

Les variations des soldes d'impôts différés se présentent comme suit :

					31-déc-22		
	1-janv.-22	Variation en compte de résultat	Variation en autres éléments du résultat global	Variation en capitaux propres	Net	Actifs d'impôt différé	Passifs d'impôt différé
Actifs d'impôt différé lié aux déficits reportables	111	121	-	13	245	245	
Passif au titre des prestations définies	29	7	-	- 13	24	24	
Contrats de location	54	- 11	-	-	43	43	
Activation licence INRAE	- 169	- 88	-	-	- 256		- 256
Autres retraitements	- 26	- 30	-	-	- 56		- 56
TOTAL IMPOTS DIFFERES	-	-	-	-	- 0	312	- 312

					31-déc-21		
	1-janv.-21	Variation en compte de résultat	Variation en autres éléments du résultat global	Variation en capitaux propres	Net	Actifs d'impôt différé	Passifs d'impôt différé
Actifs d'impôt différé lié aux déficits reportables	156	- 48	-	4	111	111	
Passif au titre des prestations définies	20	13	-	- 4	29	29	
Contrats de location	7	47	-	-	54	54	
Activation licence INRAE	- 169	-	-	-	- 169		- 169
Autres retraitements	- 14	- 12	-	-	- 26		- 26
TOTAL IMPOTS DIFFERES	-	-	-	-	- 0	194	- 194

8.4. Impôts différés actifs non reconnus

La Société a comptabilisé des impôts différés actifs uniquement à hauteur des impôts différés passifs.
La Société n'a pas comptabilisé à ce stade d'actif d'impôt différé relatif aux pertes fiscales non utilisées allant au-delà et tel que détaillé ci-dessous dans la mesure où leur recouvrabilité n'est prévue qu'à très long terme.

IDA non reconnus :

2022.12		2021.12		
Montants bruts (en K€)	Effet d'impôt (en K€)	Montants bruts (en K€)	Effet d'impôt (en K€)	Délai d'expiration du déficit fiscal
56 895	**14 224**	**40 866**	**10 216**	**n.a.**

En France, les déficits reportables peuvent être utilisés annuellement dans la limite de 1 000 K€ et de 50% au-delà de cette limite.

8.5. Incertitudes fiscales

La Société n'a aucune incertitude fiscale significative portant sur l'impôt sur le résultat.

9. Immobilisations incorporelles et corporelles

9.1. Immobilisations incorporelles

Recherche et Développement
Les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.
Les dépenses de développement sont comptabilisées en tant qu'immobilisations incorporelles si et seulement si les dépenses peuvent être mesurées de façon fiable et la société peut démontrer la faisabilité technique et commerciale du produit ou du procédé, l'existence d'avantages économiques futurs probables et son intention ainsi que la disponibilité de ressources suffisantes pour achever le développement et utiliser ou vendre l'actif. Autrement, elles sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues. Après la comptabilisation initiale, les dépenses de développement sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.
Aucun frais de développement n'a été capitalisé jusqu'à date dans la mesure où les critères d'activation ne sont pas remplis (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM - non obtenue).

Technologie INRAE Transfert
Dans le cadre du contrat cadre avec l'INRAE conclu en 2014, des savoir-faire antérieurs ont été acquis. Les paiements fixes sont capitalisés. Concernant les compléments de prix éventuels dus en cas d'atteinte de « milestones », en l'absence de dispositions précises dans les normes concernant les paiements variables, la Société a fait le choix de politique comptable de capitaliser ceux-ci lorsqu'ils deviennent dus.

Autres immobilisations incorporelles
Les autres immobilisations incorporelles correspondent principalement à des licences de logiciels. Elles ont une durée d'utilité déterminée et sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Amortissement
L'amortissement est calculé selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des immobilisations.
La durée d'utilité estimée des logiciels est de 5 ans.
Au 31 décembre 2022, la technologie INRAE transfert n'est pas encore amortie dans la mesure où la phase de production/commercialisation n'a pas encore débuté.
Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

Les immobilisations incorporelles se décomposent comme suit :

K€	01-janv-22	Acquisitions	Cessions	Dotations de l'exercice	Reclassement	31-déc-22
Logiciels	211				25	236
Licence INRAE Transfert	675	350				1 025
Immobilisations incorporelles en cours	23	99			- 23	99
Immobilisations incorporelles (valeur brute)	**909**	**449**	**-**	**-**	**2**	**1 360**
Amortissement logiciels	- 103			- 56	- 1	- 160
Amortissement immobilisations incorporelles	**- 103**	**-**	**-**	**- 56**	**- 1**	**- 160**
Total valeur nette	**806**	**449**	**-**	**- 56**	**1**	**1 200**

K€	01-janv-21	Acquisitions	Cessions	Dotations de l'exercice	Reclassement	31-déc-21
Logiciels	138	73				211
Licence INRAE Transfert	675					675
Immobilisations incorporelles en cours	-	23				23
Immobilisations incorporelles (valeur brute)	**813**	**96**	**-**	**-**	**-**	**909**
Amortissement logiciels	- 64			- 40		- 103
Amortissement immobilisations incorporelles	**- 64**	**-**	**-**	**- 40**	**-**	**- 103**
Total valeur nette	**750**	**96**	**-**	**- 40**	**-**	**806**

Les immobilisations en cours au 31 décembre 2022 et au 31 décembre 2021 correspondent principalement à des frais de développement de logiciels bio-informatiques.
Les paiements capitalisés au titre du contrat avec INRAE Transfert s'élèvent à 1 025 K€ (vs. 675 K€ au 31 décembre 2021). L'inclusion d'un premier patient dans une étude clinique de Phase III a été réalisée au cours du premier semestre 2022 conduisant au passage d'un jalon de 350 K€ HT. Un dernier jalon (la délivrance de l'AMM) de 1 000 K€ HT reste à atteindre.

9.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.
Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé en résultat net.
L'amortissement est calculé selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée.
Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

- Matériel laboratoire : 3 à 7 ans
- Matériel industriel : 3 à 8 ans
- Mobilier : 3 à 10 ans
- Matériel de bureau et informatique : 3 ans
- Aménagements : 10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

Droit d'utilisation
A la signature d'un contrat, la Société détermine si celui-ci constitue, ou contient, un contrat de location.
Le contrat est ou contient un contrat de location s'il confère le droit de contrôler l'utilisation d'un actif identifié pour une période de temps en échange d'une contrepartie. Pour évaluer si un contrat donne le droit de contrôler un actif identifié tout au long de la durée d'utilisation du bien, la Société évalue si

: i) le contrat implique l'utilisation d'un actif identifié, ii) la Société a le droit d'obtenir la quasi-totalité des avantages économiques de l'utilisation de l'actif tout au long de la période d'utilisation, et iii) la Société a le droit de décider de l'utilisation de l'actif.

La Société comptabilise un actif « droit d'utilisation » et une dette de loyers à la date d'entrée en vigueur du contrat de location. L'actif « droit d'utilisation » est initialement évalué au coût, c'est-à-dire au montant initial de la dette de loyers retraitée de tout paiement de loyers déjà effectué à la date de début du contrat, augmenté des charges initiales directes éventuellement supportées et d'une estimation des coûts de démantèlement et d'enlèvement de l'actif sous-jacent ou de remise en état de ce dernier ou du site où il se trouve, moins tout avantage incitatif à la location éventuellement perçu

L'actif « droit d'utilisation » est ensuite amorti sur une base linéaire du début à la fin du contrat de location, sauf si ce dernier prévoit un transfert à la Société de la propriété de l'actif sous-jacent au terme du contrat ou si le coût de l'actif « droit d'utilisation » tient compte du fait que la Société exercera une option d'achat. Dans ce cas, l'actif « droit d'utilisation » est amorti sur la durée de vie utile de l'actif sous-jacent, déterminée sur la même base que celle des immobilisations corporelles. De plus, l'actif « droit d'utilisation » verra sa valeur régulièrement revue à la baisse en cas de pertes pour dépréciation et fera l'objet d'ajustements au titre de certaines réévaluations de la dette de loyers.

La dette de loyers est initialement évaluée à la valeur actualisée des loyers dus non encore payés à la date de début du contrat. Le taux d'actualisation utilisé correspond au taux d'intérêt implicite du contrat ou, s'il ne peut être aisément déterminé, au taux d'emprunt marginal de la Société. C'est ce dernier taux que la Société emploie généralement comme taux d'actualisation.

La Société détermine son taux d'emprunt marginal à partir des taux d'intérêt accordés par différentes sources de financement externes pour une duration équivalente à celle du contrat de location.

Les paiements de location inclus dans l'évaluation de la dette de loyers comprennent les éléments suivants :

- Des loyers fixes, y compris les loyers fixes en substance ;
- Des loyers variables indexés sur un indice ou un taux, initialement mesurés sur la base de l'indice ou du taux en question à la date de début du contrat ;
- Des montants payables au titre de la garantie de valeur résiduelle ; et
- Du prix d'exercice d'une option d'achat que la Société est raisonnablement certaine d'exercer, des loyers payés au cours de la période de renouvellement si la Société est raisonnablement certaine d'exercer une option de prolongation et des pénalités de résiliation anticipées du contrat de location, à moins que la Société ne soit raisonnablement certaine de ne pas résilier le contrat par anticipation.

La dette de loyers est évaluée au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Elle est réévaluée en cas de modification des loyers futurs due à un changement d'indice ou de taux, en cas de réévaluation par la Société du montant attendu au titre de la garantie de valeur résiduelle, si la Société revoit ses probabilités d'exercer une option d'achat, de prolongation ou de résiliation, ou en cas de révision d'un loyer fixe en substance.

Lorsque la dette de loyers est réévaluée, un ajustement est apporté à la valeur comptable de l'actif lié aux droits d'utilisation ou est comptabilisé en résultat si le montant de l'actif lié aux droits d'utilisation a été réduit à zéro.

Enfin, la Société a choisi de ne pas comptabiliser les actifs liés au droit d'utilisation et les dettes de

loyers pour les contrats à court terme, dont le bail a une durée inférieure ou égale à 12 mois, ainsi que les locations d'actifs de faible valeur (inférieure à 5 000 euros). Ces loyers sont comptabilisés en charges.

La Société comptabilise des actifs et passifs d'impôts différés actifs et passifs sur la dette de loyers et le droit d'utilisation respectivement en considérant que les déductions fiscales sont attribuables au passif.

Les immobilisations corporelles (incluant les droits d'utilisation) se décomposent comme suit :

K€	01-janv-22	Acquisitions	Cessions	Dotations de l'exercice	Reclassement	31-déc-22
Matériel laboratoire	509	58			1	569
Matériel industriel	172					172
Droits d'utilisation	694					694
Installations générales, agencements, aménagements divers	171	9			- 8	171
Mobilier	48	19			8	75
Autres immobilisations corporelles	120	35	- 5		- 3	148
Immobilisations corporelles en cours	-	66				66
Immobilisations corporelles (valeur brute)	**1 714**	**187**	**- 5**	**-**	**- 2**	**1 894**
Amortissement matériel laboratoire	- 278			- 102	- 0	- 381
Amortissement matériel industriel	- 108			- 20		- 128
Amortissement droit d'utilisation	- 131			- 132		- 263
Amortissement installations générales, agencements, aménagements divers	- 22			- 23	2	- 43
Amortissement mobilier	- 7			- 16	- 2	- 25
Amortissement autres immobilisations corp.	- 60		5	- 34	1	- 88
Amortissement immobilisations corporelles	**- 607**	**-**	**5**	**- 327**	**1**	**- 928**
Total valeur nette	**1 107**	**187**	**-**	**- 327**	**- 1**	**966**

K€	01-janv-21	Acquisitions	Cessions	Dotations de l'exercice	Reclassement	31-déc-21
Matériel laboratoire	478	32				509
Matériel industriel	172					172
Droits d'utilisation	575	119				694
Installations générales, agencements, aménagements divers	-	48	-		123	171
Mobilier	-	48				48
Autres immobilisations corporelles	82	45	- 6			120
Immobilisations corporelles en cours	123	-	-		- 123	-
Immobilisations corporelles (valeur brute)	**1 429**	**291**	**- 6**	**-**	**-**	**1 714**
Amortissement matériel laboratoire	- 187			- 91		- 278
Amortissement matériel industriel	- 89			- 20		- 108
Amortissement droit d'utilisation	- 24			- 107		- 131
Amortissement installations générales, agencements, aménagements divers	-		0	- 22		- 22
Amortissement mobilier	-			- 7		- 7
Amortissement autres immobilisations corp.	- 32		0	- 28		- 60
Amortissement immobilisations corporelles	**- 332**	**-**	**0**	**- 274**	**-**	**- 607**
Total valeur nette	**1 097**	**291**	**- 6**	**- 274**	**-**	**1 107**

Dans le cadre de son activité, la Société est amenée à louer :

- Des locaux depuis octobre 2020 ;
- Des contrats de prestations IT incluant des serveurs dédiés depuis juillet 2021 ;
- L'accès à des laboratoires et des bureaux prêts à l'emploi ainsi qu'à des services support. Dans le cadre du contrat, MaaT Pharma a ainsi des locaux et des équipements dédiés et mutualisés au sein de ces locaux. La location des locaux dédiés correspond à une composante location. Ces contrats bénéficient toutefois de l'exemption pour contrat de courte durée ;
- Des imprimantes pour lesquelles l'exemption pour biens de faible valeur a été appliquée.

Ainsi, les contrats de location suivants sont à comptabiliser :

	Locaux	Serveurs	TOTAL
Solde au 31 décembre 2020	**551**		**551**
Charge d'amortissement pour l'exercice	- 94	- 13	- 107
Reprise d'amortissement pour l'exercice			-
Ajouts à l'actif « droits d'utilisation »		119	119
Décomptabilisation de l'actif « droits d'utilisation »			-
Solde au 31 décembre 2021	**457**	**106**	**563**
Charge d'amortissement pour l'exercice	- 94	- 39	- 132
Reprise d'amortissement pour l'exercice			-
Ajouts à l'actif « droits d'utilisation »			-
Décomptabilisation de l'actif « droits d'utilisation »			-
Solde au 31 décembre 2022	**364**	**67**	**431**

Par ailleurs, les impacts afférents sur le compte de résultat et en termes de flux de trésorerie se présentent comme suit :

- Montants comptabilisés en résultat net :

	2022	2021
Charges d'intérêts sur dettes de loyers	14	15
Charges liées aux contrats de location de courte durée	35	24
Charges liées aux contrats de location portant sur des actifs de faible valeur, hors contrats de location de courte durée sur des actifs de faible valeur	2	7
Charge d'amortissement pour la période	132	107
Solde au 31 Décembre	**184**	**153**

- Montants comptabilisés en flux de trésorerie au titre des décaissements IFRS 16 :

	2022	2021
Total des sorties de trésorerie imputables aux contrats de location	183	77

9.3. Tests de dépréciation

Conformément à IAS 36 « Dépréciation d'actifs », les immobilisations incorporelles qui ne sont pas encore prêtes à être utilisées font l'objet d'un test de dépréciation. De plus, la Société examine régulièrement s'il existe des indices de perte de valeur des immobilisations incorporelles et corporelles à durée d'utilité déterminée. S'il existe de tels indices, la Société effectue un test de dépréciation afin d'évaluer si la valeur comptable des actifs (ou des groupes d'actifs correspondant aux unités génératrices de trésorerie) n'est pas supérieure à sa valeur recouvrable, définie comme la valeur la plus élevée entre la juste valeur diminuée des coûts de sortie et la valeur d'utilité.

Il n'a pas été identifié de perte de valeur sur les exercices 2022 et 2021.

10. Actifs financiers non courants

Les prêts et cautionnement ainsi que le compte à terme sont comptabilisés initialement à leur juste valeur puis au coût amorti.

Les actifs financiers non courants se décomposent comme suit :

	31-déc-22	31-déc-21
Compte à terme	300	100
Prêts et cautionnements non courants	136	137
Total actifs financiers non courants	**436**	**237**

Les comptes à terme servent de garantie pour des emprunts.

11.Stocks, créances et actifs courants

Créances clients
Les créances clients et autres créances opérationnelles sont initialement comptabilisées à leur juste valeur puis au coût amorti, qui correspond généralement à leur valeur nominale.
Conformément à IFRS 9, le Groupe applique la méthode simplifiée dans l'évaluation des créances commerciales et reconnaît les pertes de valeur attendues sur la durée de vie de celles-ci. Les clients sont des établissements publics essentiellement (hôpitaux) et les créances sont passées en revue régulièrement afin d'identifier les éventuels risques de litiges. Ainsi, les dépréciations au titre des pertes attendues sont jugées immatérielles.

Stocks
Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation. Le coût des stocks est déterminé selon la méthode du coût moyen pondéré.

Les créances clients et autres actifs courants se décomposent comme suit :

	31-déc-22	31-déc-21
Stocks	**47**	**33**
Créances clients	709	388
Dépréciation des créances au titre des pertes attendues	-	-
Total créances clients	**709**	**388**
Actifs financiers courants	**63**	**-**
Créance sur crédit d'impôt recherche	**3 191**	**1 956**
Charges constatées d'avance	1 581	425
TVA	783	983
Subvention	338	47
Autres actifs courants	165	133
Total autres actifs courants	**2 867**	**1 588**

Depuis février 2021, la Société facture une indemnité pour la fourniture du candidat médicament MaaT013 développé pour le traitement de certaines formes de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte dans le cadre de l'accès compassionel (nommé ATUn - Autorisation temporaire d'utilisation nominative jusqu'au 30 juin 2021). Les créances clients et les stocks sont liés à cette activité.
Le poste « Actifs financiers courants » s'élevant à 63 K€ au 31 décembre 2022 est relatif au compte de liquidité souscrit au cours du premier semestre 2022. Lors de la souscription de ce contrat de liquidité d'une durée de 12 mois (avec tacite reconduction) avec la société Kepler Cheuvreux (« l'Animateur »), la Société a fait un versement de 200 K€. Cette somme est destinée à financer les achats et ventes d'actions propres fait par l'Animateur aux conditions de marché.
Les créances de CIR correspondent au crédit d'impôt de chaque année, qui sont réglées l'année suivante du fait du statut de la Société en tant que PME au sens communautaire.
Les charges constatées d'avance correspondent principalement aux dépenses engagées auprès de fournisseurs liés à la production des produits MaaT033 et MaaT013, ainsi qu'aux travaux payés d'avance à Skyepharma qui ont débuté sur le dernier trimestre 2021 et qui sont analysées en substance comme des loyers payés d'avance.
Au 31 décembre 2021, l'importance du poste « TVA » est principalement liée à des crédits de TVA mensuels en attente de remboursement. Au 31 décembre 2022, l'importance du poste « TVA » est principalement liée aux dettes auprès des fournisseurs de prestations de services et à des crédits de TVA mensuels en attente de remboursement.

12.Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des disponibilités détenues auprès des banques. Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.
Au sein du tableau de flux de trésorerie, le poste correspond à la trésorerie et les équivalents de trésorerie, après déduction des découverts bancaires.

	31-déc-22	31-déc-21
Comptes bancaires	16 704	43 304
Equivalents de trésorerie	18 543	0
Trésorerie et équivalents de trésorerie dans l'état de la situation financière	**35 248**	**43 305**

Au 31 décembre 2022, le poste « Equivalents de trésorerie » s'élevant à 18 543 K€ correspond à des comptes à terme dont le capital est disponible à tout moment, sous un préavis de 32 jours.
Au 31 décembre 2021, la Société n'avait aucun équivalent de trésorerie.

13.Capitaux propres

13.1. Capital social

Le capital social est composé des actions ordinaires et des actions de préférence.
Les actions de préférence P, P2 et P3 (« ADP A ») constituent des instruments de capitaux propres dans la mesure où elles ne sont pas remboursables, elles donnent droit à des dividendes discrétionnaires et ne comportent pas d'obligations de remettre un nombre variable d'actions ordinaires.
Les BSA détenus par les investisseurs financiers (« BSA Seventure ») constituaient des instruments de

capitaux propres dans la mesure où ils sont exerçables en un nombre fixe d'actions pour un prix d'exercice fixe.
Les BSA, BSPCE, stock-options, et actions gratuites détenues par les dirigeants, salariés et consultants sont des plans de rémunération à base d'actions réglés en instruments de capitaux propres (cf. Note 6.4.4)
Les frais d'augmentation de capital sont comptabilisés en capitaux propres.

Le capital social de Maat Pharma est constitué de :

2022.12 Nombre d'actions	Actions ordinaires	Actions de préférence P	Actions de préférence P2	Actions de préférence P3	BSA Seventures	Total
En circulation au 1er janvier	9 883 805	-	-	-	-	9 883 805
Exercice de BSA	2 500					2 500
Acquisition d'actions gratuites	48 783					48 783
Exercice de SO	4 165					4 165
Diminution de capital						-
Augmentation de capital						-
En circulation au 31 décembre – actions entièrement libérées	**9 939 253**	**-**	**-**	**-**	**-**	**9 939 253**

2021.12 Nombre d'actions :	Actions ordinaires	Actions de préférence P	Actions de préférence P2	Actions de préférence P3	BSA Seventures	Total
En circulation au 1er janvier	206 457	120 998	250 986	739 206	25 017	1 342 664
Conversion des BSA Seventures		25 017			- 25 017	-
Effet division de la valeur nominale des actions	825 828	584 060	1 003 944	2 956 823	-	5 370 655
Conversion des actions de préférence	6 149 162	- 730 075	- 1 254 930	- 3 696 029		468 128
Diminution de capital						-
Acquisition des actions gratuites	54 970					54 970
Augmentation de capital	2 647 388					2 647 388
En circulation au 31 décembre – actions entièrement libérées	**9 883 805**	**-**	**-**	**-**	**-**	**9 883 805**

Opérations sur le capital 2022
Au cours de l'exercice 2022, les opérations sur le capital ont été les suivantes :

- Le 19 janvier 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 500 BSA 2014 250 € par émission de 2 500 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 630,50 euros, divisé en 9 886 305 actions. Le prix total d'exercice est de 11 895 euros, soit une prime d'émission de 11 645 euros.
- Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 16 mars 2021 pour un montant de 256 € par émission de 2 560 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 886,50 euros, divisé en 9 888 865 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.
- Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 204 options de souscription ou d'achat d'actions pour un montant total de 102 €, par émission de 1 020 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988.988,50 euros, divisé en 9 889 885 actions.
- Le 27 septembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 629 options de souscription ou d'achat d'actions pour un montant total de 314,5

€, par émission de 3 145 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 303 euros, divisé en 9 893 030 actions.

- Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 29 septembre 2021 pour un montant de 128,30 € par émission de 1 283 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 431,30 euros, divisé en 9 894 313 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.
- Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la deuxième année de vesting du plan d'actions gratuites du 10 décembre 2020 pour un montant de 4 494 € par émission de 44 940 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 993 925,30 euros, divisé en 9 939 253 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.

Opérations sur le capital 2021

Dans le cadre de l'opération d'Introduction en Bourse de la Société, les opérations sur le capital ont été les suivantes au cours de l'exercice 2021 :

- Conversion des 25 017 BSA Seventure en action de préférence P.
- Division de la valeur nominale des actions par cinq, passant de 0,50 € à 0,10 €, soit une multiplication par cinq du nombre d'actions.
- Conversion des actions de préférence P2 et P3 en actions ordinaires sur la base d'un rapport de conversion impliquant, la création de 5 419 087 actions ordinaires et le versement d'une soulte de 295 K€ aux associés concernés. L'existence d'une soulte s'explique par la variation de la parité au cours de la période intercalaire entre le 30 septembre et le 5 novembre 2021.
- Le 3 novembre 2021, MaaT Pharma a réalisé son introduction en bourse sur le marché Euronext à Paris. Le prix de l'offre a été fixé à 13,50 euros par action. L'opération se traduit par une émission de 2 333 333 actions nouvelles, soit une levée de fonds de 31 500 K€, dont :
  - une augmentation de capital de 233 K€
  - une prime d'émission globale de 31 267 K€
- Le 9 décembre 2021, l'augmentation de capital complémentaire (option de surallocation) a été réalisé par émission de 314 055 actions optionnelles nouvelles au prix unitaire de 13,50 euros, soit une levée de fonds de 4 239 K€, dont :
  - une augmentation de capital de 31 K€
  - une prime d'émission globale de 4 208 K€.

Apurement comptable des pertes

Au cours de l'exercice 2022, l'Assemblée Générale Mixte en date du 31 mai 2022 a décidé de procéder à un apurement comptable des pertes antérieures de (8 236) K€ en imputant la totalité du report déficitaire sur le poste « Prime d'émission ».

Au cours de l'exercice 2021, l'Assemblée Générale Mixte en date du 4 juin 2021 a décidé de procéder à un apurement comptable des pertes antérieures de (5 251) K€ en imputant la totalité du report déficitaire sur le poste « Prime d'émission ».

13.2. Gestion du capital

La politique de la Société consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et du marché et de soutenir les activités de développement.
Par ailleurs, le financement des activités de la Société se fait principalement via l'obtention d'emprunts, de subventions, d'avances remboursables et des augmentations de capital.

13.3. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et du nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation.

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et du nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation suivants, ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

	2022	2021
En k€		
Résultat net de la période, attribuable aux propriétaires de la Société	- 13 713	- 9 019
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	**- 13 713**	**- 9 019**

Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires (de base)

	2022	2021
Nombre d'actions ordinaires au 1er janvier	9 883 805	1 032 285
Conversion des actions de préférence		6 149 162
Diminution de capital		
Augmentation de capital (en nombre d'actions)	55 448	2 702 358
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires au 31 décembre	**9 891 785**	**2 426 531**
Résultat de base par action en €	**- 1,39**	**- 3,72**
Résultat dilué par action en €	**- 1,39**	**- 3,72**

Dans la mesure où le résultat des activités poursuivies est en perte, les instruments donnant des droits différés au capital tels que les bons de souscription d'action et actions gratuites ont un effet antidilutif. Ils ne sont donc pas pris en compte, et le résultat de base par action est donc identique au résultat dilué par action.
Sur l'exercice 2021, le calcul du résultat par action a été rétrospectivement retraité pour prendre en compte l'opération sur le capital du 12 octobre 2021 qui a pour conséquence une réduction de la valeur nominale et une mutiplication du nombre d'actions par 5.

14.Provisions et passifs éventuels

Une provision est constituée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite, à la date de clôture qui résulte d'un événement passé, qui engendrera probablement une sortie de ressources et dont le montant peut être estimé de manière fiable.
Le montant comptabilisé en provision correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation actuelle à la date de clôture.

Aucune provision n'est comptabilisée et la Société n'a pas de passifs éventuels significatifs.

15. Emprunts et dettes financières

15.1. Principaux termes et conditions des emprunts et dettes financières

Les dettes financières sont comptabilisées initialement à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction, puis au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.
Pour mémoire, conformément à l'exception d'IFRS 1 relative aux prêts gouvernementaux, la Société a appliqué IFRS 9 et IAS 20 prospectivement à compter de la date de transition aux avances remboursables contractées antérieurement à la date de transition au 1er janvier 2018. Ainsi, ces avances ont été maintenues à leur valeur nominale, sans être réévaluées à leur juste valeur en date de comptabilisation initiale et sans comptabilisation d'une composante subvention.

En revanche, les avances remboursables postérieures à la date de transition sont évaluées initialement à leur juste valeur puis au coût amorti. La différence entre la juste valeur et la valeur nominale de l'avance est comptabilisée comme une subvention comptabilisée en produits constatés d'avance et étalée sur la durée de l'emprunt en autres produits.

Les termes et conditions des emprunts et dettes financiers en cours sont les suivants :

En k€	Devise	Taux d'intérêt variable/fixe	Année d'échéance	Valeur nominale	2022.12 Valeur comptable	2021.12 Valeur comptable
Prêt garanti par l'Etat (PGE) - CIC	EUR	Taux fixe	2024	500	438	502
Prêt garanti par l'Etat (PGE) - BNP	EUR	Taux fixe	2024	500	443	502
Total prêts garanti par l'Etat (PGE)				**1 000**	**881**	**1 004**
Avance remboursable BPI n°1	EUR	cf. ci-dessous	2023	116	40	70
Avance remboursable BPI n°2	EUR	cf. ci-dessous	2026	1 400	913	1 031
Avance remboursable BPI n°3	EUR	cf. ci-dessous	2022	900	111	371
Avance remboursable BPI n°4	EUR	cf. ci-dessous	N+4 après le 1er euro de chiffre d'affaires (à compter du 31/03/2022)	143	128	128
Avance remboursable BPI n°6	EUR	cf. ci-dessous	2029	426	298	-
Total avances remboursables				**2 985**	**1 490**	**1 599**
Emprunt BNP 2021	EUR	Taux fixe	2025	120	91	120
Emprunt BNP et CIC 2020	EUR	Taux fixe	2023	1 000	285	620
BPI - PAI 2016	EUR	Taux fixe	2025	1 000	500	700
BPI - PAI 2020	EUR	Taux fixe	2028	1 000	1 000	1 000
Emprunt BNP, CIC et CERA 2022	EUR	Taux fixe	2025	4 050	3 433	-
Emprunt BPI 2022	EUR	Taux fixe	2030	3 000	3 000	-
Total autres emprunts				**10 170**	**8 309**	**2 440**
Intérêts courus	EUR				**39**	**-**
Dette de loyers	EUR	Taux fixe	2026	**644**	**644**	**765**
Total				**14 799**	**11 363**	**5 807**
Part courante					**2 987**	**1 254**
Part non courante					**8 375**	**4 552**

***Avances remboursables BPI** :*

Dans le cadre de projets de développement de la Société, la BPI a accordé à cette dernière des avances remboursables. Le remboursement est fonction du résultat technico-commercial ou commercial du programme avant une date donnée. Ainsi, en cas d'échec, aucun remboursement n'est dû et en cas de succès partiel, une adaptation des conditions de remboursement est possible.

Emprunt	Produit concerné	Date de signature du contrat	Date d'échéance (si réussite du programme)	Montant maximum accordé	Montant total reçu au 31/12/2022	Remboursement forfaitaire minimum	Modalités de remboursement	Constat
Avance remboursable n°1	Produit arrêté	février-18	06/2023	150K€	116 K€	60 K€	8 échéances de 7,5 K€ et 8 échéances de 11,25 K€, sans intérêts	En cours
Avance remboursable n°2	MaaT013	mars-18	mars-26	1 400 K€	1 400 K€	600 K€	4 échéances de 25 K€, 4 échéances de 50 K€, 4 échéances de 75 K€ et 8 échéances de 100 K€, sans intérêts	En cours
Avance remboursable n°3	MaaT013	2015	mars-22	900 K€	900 K€	360 K€	4 échéances de 37,5 K€, 8 échéances de 75 K€ et 4 échéances de 37,5 K€, sans intérêts	En cours
Avance remboursable n°4	MaaT033	octobre-19	N+4 après le 1er euro de chiffre d'affaires (à compter du 31/03/2022)	143 K€	143 K€	N/A	Note 1	En cours
Avance remboursable n°6	MaaT034	janvier-22	2029	1 704 K€	426 K€	N/A	8 échéances de 213 K€ sans intérêts	En cours

Note 1 :

La Société s'engage à verser à Bpifrance Financement des retours financiers. Ces retours financiers comprennent le remboursement de l'avance récupérable actualisée et des versements complémentaires :

1. Remboursement de l'avance remboursable : remboursement forfaitaire annuel de 37 K€ sur 4 ans, dès le premier euro de chiffre d'affaires, à compter du 31/03/2022, sauf en cas d'échec du programme. Le taux d'actualisation annuel retenu est de 0,89%.
2. Versement complémentaire : le cas échéant, la Société versera chaque année un montant égal à :

a) 5 % du produit hors taxes, des concessions de tous droits de propriété intellectuelle (brevet, droit d'auteur...) sur les résultats issus du Programme et sur les résultats ne faisant pas l'objet d'une protection par un droit de propriété intellectuelle, par exemple lors d'une communication de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente,

b) 45 % du produit hors taxes généré par la cession de tous droits de propriété intellectuelle (brevet, droit d'auteur...) sur les résultats issus du Programme, et sur les résultats ne faisant pas l'objet d'une protection par un droit de propriété intellectuelle, par exemple lors d'un transfert de savoir-faire, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du programme, perçu au cours de l'année calendaire précédente.

Les sommes versées viendront en réduction de l'ultime échéance de remboursement forfaitaire et éventuellement des précédentes et, en tout état de cause, seront plafonnées au montant actualisé de l'avance récupérable effectivement versée.

Etant précisé que dans l'hypothèse où le montant total de l'Avance Récupérable effectivement versé par Bpifrance Financement serait inférieur au montant initialement prévu, les remboursements stipulés ci-dessus au titre de l'Avance récupérable seront alors réduits au prorata des sommes versées.

***Prêts Garantis par l'Etat (PGE)** :*

En septembre 2020, la Société a souscrit deux Prêts Garantis par l'Etat auprès du CIC et de la BNP Paribas pour un montant total de 1 000 K€ selon des modalités similaires.

Lors de la signature du contrat initial, ces prêts bénéficiaient de 12 mois de différé d'amortissement en capital et intérêts suivis d'un versement à terme échu comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts et garanties. Les avenants signés prévoient la prorogation de ces prêts sur une période additionnelle de 36 mois, dont 12 mois de différé d'amortissement supplémentaire (soit un différé de deux ans au global).

***Autres emprunts** :*

Au cours de l'exercice 2021, le Société a obtenu un prêt auprès de BNP pour un montant de 120 K€.

Au cours de l'exercice 2022, la Société a obtenu trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1 350 K€ chacun au cours de l'exercice 2022, ainsi qu'un prêt innovation de 3 000 K€ auprès de Bpifrance.

15.2. Tableau de variation des emprunts et dettes financières en distinguant les flux de trésorerie des autres flux

Les variations des emprunts et dettes financières se décomposent comme suit :

En k€	01-janv-22	Flux de trésorerie			Charges d'intérêt non payées	Var. de juste valeur	Impact IFRS 16 - Contrats de location	Reclasst	31-déc-22
		Encaissts liés aux nouvelles dettes	Flux d'intérêts payés	Rembourt de dettes					
Prêts garantie Etat (PGE)	879				2			-500	381
Avances remboursables	1 206	426			11	-128		-381	1 133
Autres emprunts	1 876	7 050						-2 514	6 412
Dettes de loyer non courantes	592						69	-210	450
Total emprunts et dettes financières non courantes	**4 553**	**7 476**	**-**	**-**	**12**	**-128**	**69**	**-3 606**	**8 376**
Prêts garantie Etat (PGE)	125			-125				500	499
Avances remboursables	393			-418				381	357
Autres emprunts	564			-1 181	39			2 514	1 936
Dettes de loyer courantes	173			-202	14			210	195
Total emprunts et dette financière courantes	**1 254**	**-**	**-**	**-1 926**	**53**	**-**	**-**	**3 606**	**2 987**

En K€	01-janv-21	Flux de trésorerie			Charges d'intérêt non payées	Var. de juste valeur	Impact IFRS 16 - Contrats de location	Reclasst	31-déc-21
		Encaissts liés aux nouvelles dettes	Flux d'intérêts payés	Rembourt de dettes					
Obligations remboursables									-
Prêts garantie Etat (PGE)	1 001				3			-125	879
Avances remboursables	1 399	342				-53		-483	1 206
Autres emprunts	2 320	120						-564	1 876
Dettes de loyer non courantes	494						183	-86	592
Total emprunts et dettes financières non courantes	**5 215**	**462**	**-**	**-**	**3**	**-53**	**183**	**-1 257**	**4 553**
Obligations remboursables	-								-
Prêts garantie Etat (PGE)	-							125	125
Avances remboursables	250			-340				483	393
Autres emprunts	527			-526				564	564
Dettes de loyer courantes	84			-80	15		68	86	173
Total emprunts et dette financière courantes	**861**	**-**	**-**	**-947**	**15**	**-**	**68**	**1 257**	**1 254**

16. Fournisseurs et comptes rattachés, autres passifs courants, autres passifs non courants

Les dettes fournisseurs sont initialement comptabilisées à leur juste valeur puis au coût amorti, qui correspondent généralement à leur valeur nominale.

Les dettes fournisseurs et autres passifs se décomposent comme suit :

K€	31-déc-22	31-déc-21
Total dettes fournisseurs	**4 507**	**2 472**
Dettes sociales	1 239	693
Dettes fiscales	47	34
Autres passifs courants	436	251
Total autres passifs courants	**1 722**	**977**
Autres passifs non courants	227	- 191
Total autres passifs non courants	**227**	**191**
Total	**6 457**	**3 640**

Les autres passifs courants et non courants correspondent principalement à des produits constatés d'avance sur subvention d'exploitation. Leur variation se justifie par l'augmentation des dépenses subventionnées.

La variation du poste fournisseurs est liée aux frais de recherche et développement. Dans le cadre du développement de ses médicaments et traitements, la société réalise des essais cliniques en collaboration avec des prestataires, centres hospitaliers et organismes de recherche. Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges. À la clôture, une estimation des coûts non facturés, pour chaque essai clinique, est déterminée par la direction sur la base des contrats signés avec les prestataires, hôpitaux et organismes de recherche, en tenant compte de la durée des études, du nombre de patients et du coût estimé par patient. En fonction de l'avancement, une facture non parvenue est enregistrée à la clôture de l'exercice.

La hausse du poste dettes sociales est principalement liée à l'augmentation des effectifs et au fait que, depuis 2022, les cotisations sociales ne bénéficient plus de l'allègement lié au bénéfice du statut JEI.

17. Instruments financiers et gestion des risques

17.1. Classement et juste valeur des instruments financiers

Les niveaux dans la hiérarchie des justes valeurs sont les suivants :

- Niveau 1 : juste valeur fondée sur des prix cotés sur un marché actif ;
- Niveau 2 : juste valeur évaluée grâce à des données de marché observables (autres que les prix cotés inclus dans le niveau 1) ;
- Niveau 3 : juste valeur déterminée selon des techniques de valorisation s'appuyant sur des données de marché non observables.

	Catégorie comptable	Niveau dans la hiérarchie de la juste valeur	31-déc-22 Total de la valeur nette comptable	31-déc-22 Juste valeur	31-déc-21 Total de la valeur nette comptable	31-déc-21 Juste valeur
Actifs financiers non courants	Coût amorti	Niveau 2 - Note 2	436	436	237	237
Total actifs financiers non courants			**436**	**436**	**237**	**237**
Créances courantes	Coût amorti	Note 1	153	153	133	133
Actifs financiers courants	Coût amorti	Note 1	63	63		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	Coût amorti	Note 1	35 248	35 248	43 305	43 305
Total actifs financiers courants			**35 464**	**35 464**	**43 438**	**43 438**
Total actif			**35 900**	**35 900**	**43 675**	**43 675**
Emprunts bancaires et autres dettes financières	Coût amorti	Niveau 2 - Note 4	7 925	6 988	3 961	3 963
Dette de loyers non courant	Coût amorti	Note 3	450	450	592	592
Total passifs financiers non courants			**8 376**	**7 438**	**4 553**	**4 555**
Emprunts bancaires et autres dettes financières	Coût amorti	Niveau 2 - Note 4	2 792	2 903	1 082	1 228
Dettes fournisseurs	Coût amorti	Note 1	4 495	4 495	2 472	2 472
Dette de loyers courant	Coût amorti	Note 3	195	195	173	173
Total passifs financiers courants			**7 483**	**7 593**	**3 726**	**3 872**
Total passif			**15 858**	**15 031**	**8 279**	**8 427**

Note 1 - La valeur nette comptable des actifs et passifs financiers courants est jugée correspondre à une approximation de leur juste valeur.
Note 2 - La différence entre la valeur nette comptable et la juste valeur des prêts et cautionnement est jugée non significative.
Note 3 - Comme autorisé par les normes IFRS, la juste valeur de la dette de loyers et son niveau dans la hiérarchie de la juste valeur n'est pas fournie.
Note 4 - La juste valeur des emprunts et dettes financières a été estimée selon la méthode des flux de trésorerie futurs actualisés à un taux de marché.

Sensibilité sur la juste valeur des avances remboursables

Les avances remboursables n°1, n°2, n°4 et n°6 ont été estimées à la juste valeur en date de comptabilisation initiale, en actualisant les prévisions de flux de trésorerie futurs, à partir d'un taux d'actualisation jugé correspondre à des conditions de marché. Une variation à la hausse ou la baisse +/-1% entrainerait une variation de la juste valeur de ces avances remboursables d'environ +/- 40 K€ respectivement.

17.2. Gestion des risques

La Société est exposée au risque de taux d'intérêt, risque de crédit et risque de liquidité.
Le risque de change est considéré comme négligeable dans la mesure où les transactions en devises étrangères ne sont pas significatives.

17.2.1. Risques de taux d'intérêt

Le risque de taux d'intérêt de la Société est limité dans la mesure où ses principaux emprunts et dettes sont à taux fixe. La Société n'a recours à aucun instrument financier dérivé pour couvrir son risque de taux d'intérêt.

Impact de la réforme IBOR
Les principaux taux d'intérêt de référence font actuellement l'objet d'une réforme en profondeur au niveau mondial, qui prévoit notamment de remplacer certains taux interbancaires offerts (les « IBOR ») par d'autres taux, sans risque (communément appelé « la réforme des IBOR »).

La Société estime que cette réforme n'aura pas de répercussions sur sa gestion des risques en particulier du fait de l'absence de comptabilité de couverture.

17.2.2. Risques de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière pour la Société dans le cas où une contrepartie à un instrument financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Les valeurs comptables des actifs financiers représentent l'exposition maximale au risque de crédit.
Tel qu'indiqué en Note 11, le risque de crédit lié aux créances clients est jugé très limité.
La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société sont détenus auprès de contreparties bancaires et d'institutions financières de premier rang. Ainsi, la Société considère que sa trésorerie et équivalents de trésorerie présentent un risque très faible de risque de crédit au vu des notations de crédit externes de leurs contreparties.

17.2.3. Risques de liquidité

Le risque de liquidité correspond au risque auquel est exposé la Société lorsqu'elle éprouve des difficultés à remplir ses obligations relatives aux passifs financiers qui seront réglés par remise de trésorerie ou d'autres actifs financiers. L'objectif de la Société pour gérer le risque de liquidité est de s'assurer, dans la mesure du possible, qu'elle disposera de liquidités suffisantes pour honorer ses passifs lorsqu'ils arriveront à échéance, dans des conditions normales ou « tendues », sans encourir de pertes inacceptables ou porter atteinte à la réputation de la Société.
Les échéances contractuelles résiduelles des passifs financiers à la date de clôture s'analysent comme suit. Les montants, exprimés en données brutes et non actualisées, comprennent les paiements d'intérêts contractuels.

		Flux financiers contractuels				
31-déc-22	**Valeur comptable**	**Total**	**moins d'un an**	**1 à 2 ans**	**2 à 5 ans**	**Plus de 5 ans**
Emprunts bancaires	10 718	11 870	3 034	2 748	4 111	1 977
Dettes de loyer	645	679	213	203	263	
Dettes fournisseurs	4 495	4 495	4 495			
Autres passifs financiers		-				
Total passifs financiers	**15 858**	**17 044**	**7 742**	**2 951**	**4 374**	**1 977**

		Flux financiers contractuels				
31-déc-21	**Valeur comptable**	**Total**	**moins d'un an**	**1 à 2 ans**	**2 à 5 ans**	**Plus de 5 ans**
Obligation remboursable		-				
Emprunts bancaires	5 043	5 703	1 232	1 546	2 562	363
Dettes de loyer	765	819	194	194	431	
Dettes fournisseurs	2 472	2 472	2 472			
Autres passifs financiers		-				
Total passifs financiers	**8 279**	**8 994**	**3 898**	**1 740**	**2 993**	**363**

La Société a réalisé un nantissement du fonds de commerce (pour les emprunts tranche 1, tranche 2 et BNP 2021) ainsi qu'un nantissement de deux comptes bancaires rémunérés (pour un des deux emprunts contractés en 2020 et les quatres emprunts contracté en 2022).
Certains emprunts font l'objet de conditions particulières décrites en 15.1.

18. Transaction avec les parties liées

Les transactions avec les parties liées correspondent à la rémunération des principaux dirigeants (cf. Note 6.4.5.) et à des transactions avec un des actionnaires, Biocodex dont les relations contractuelles sont décrites en 6.3 et 16. Depuis 2018, la même personne remplit la fonction de Président du Conseil d'administration de Biocodex et Maat Pharma.
Le contrat du dirigeant prévoit une indemnité de fin de contrat, sauf en cas de départ avec cause ou de démission pour motif valable, ainsi qu'une période de non-concurrence de 12 mois à compter de la date

de cessation de ses fonctions, contre versement d'une indemnité. Si cette dernière clause peut être levée, une indemnité minimum de 3 mois reste due.

19.Engagement hors bilan

Les engagements hors bilan sont les suivants :

K€	2022.12	2021.12
Engagements donnés		
Emprunt CIC (500 K€) : Nantissement CAT (100 K€)	129	296
Emprunt BNP (500 K€) : Nantissement fonds de commerce	157	324
Emprunt BNP (120 K€) : Nantissement fonds de commerce	91	120
Emprunt BNP, CIC et CERA (120 K€) : Nantissement CAT (200 K€)	3 433	
Garanties recues		
Garantie reçue BPI (Emprunt BNP, CIC, CERA) : 50% des montants restants dus ci-contre	3 433	

Le contrat avec INRAE Transfert implique le versement de montants en cas d'atteinte de « milestones » dans le futur tel qu'indiqué en note 9.1.
Le contrat du dirigeant prévoit une indemnité de fin de contrat et de non-concurrence (cf. Note 18).
Les engagements hors bilan liés aux contrats conclus avec Skyepharma sont détaillés en Note 6.3.

20.Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant des honoraires versés par la Société à ses commissaires aux comptes se répartit ainsi pour 2021 et 2022 :

	2022	2021
Certification des comptes individuels et consolidés	72	35
Autres diligences et prestations directement liées à la mission des commissaires aux comptes	2	206
Honoraires CAC Audit	**74**	**241**

ERNST & YOUNG et Autres
Tour Oxygène
10-12, boulevard Marius Vivier Merle
69393 Lyon cedex 03

Tél. : +33 (0) 4 78 63 16 16
www.ey.com/fr

Maat Pharma

Exercice clos le 31 décembre 2022

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Maat Pharma,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Maat Pharma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

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

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

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2022 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui,

S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes

Siège social : 1-2, place des Saisons - 92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1

selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

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.

- **Evaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques**

Risque identifié	Notre réponse
Dans le cadre du développement de ses médicaments et traitements, votre société réalise des essais cliniques en collaboration avec des prestataires, centres hospitaliers et organismes de recherche. Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges. La note 2.2.4.3 « Charges à payer » de l'annexe aux comptes annuels expose la méthode d'estimation des dépenses engagées à ce titre selon l'avancement des essais cliniques. A la clôture de l'exercice, une estimation des coûts non facturés, pour chaque essai clinique, est déterminée par la direction sur la base des contrats signés avec les prestataires, hôpitaux et organismes de recherche, en tenant compte de la durée des études, du nombre de patients et du coût estimé par patient. En fonction de l'avancement, une facture non parvenue est enregistrée à la clôture de l'exercice. Le risque porte à la fois sur l'identification de la totalité des travaux en cours, sur les essais cliniques en cours à la clôture et sur la correcte estimation des provisions à la fin de l'exercice. Une erreur dans ces éléments conduirait à une évaluation incorrecte du poste « Autres achats et charges externes » du compte de résultat. Nous avons considéré l'évaluation des factures non parvenues relatives aux dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques comme étant un point clé de l'audit, compte tenu de la complexité à déterminer l'avancement des travaux et l'évaluation du coût de ces derniers à la clôture. Les estimations ainsi réalisées font appel au jugement de la direction.	Nos travaux ont consisté notamment à examiner l'évaluation et les éléments sous-tendant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des factures non parvenues. Dans ce cadre, nous avons : ▸ pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ▸ testé, par sondages, le correct rattachement à l'exercice des factures de sous-traitants, hôpitaux et organismes de recherche reçues avant et après la clôture ; ▸ testé, par sondages, l'exercice de rattachement des factures relatives à un échantillon de décaissements effectués après la clôture ; ▸ analysé les éléments établis par la direction pour documenter le coût par patient, la durée des études et l'estimation de l'avancement sur les principaux essais cliniques en cours ; ▸ examiné les contrats significatifs conclus avec les sous-traitants et organismes de recherche ; ▸ testé, par sondages, l'apurement des factures non parvenues avec les facturations émises par les sous-traitants, hôpitaux et organismes de recherche postérieurement à la clôture afin d'apprécier la cohérence de l'estimation de la direction.

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 conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

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

- **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par 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 à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

- **Format de présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du directeur général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

- **Désignation du commissaire aux comptes**

Nous avons été nommés commissaire aux comptes de la société Maat Pharma par votre assemblée générale du 4 juin 2021.

Au 31 décembre 2022, nous étions dans la deuxième année de notre mission sans interruption.

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.

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

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

Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

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.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Lyon, le 29 mars 2023

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Lionel Denjean

KPMG

KPMG Bilan actif

MaaT Pharma SA

Actif			Au 31/12/2022			Au 31/12/2021
			Montant brut	Amort. ou Prov.	Montant net	
Capital souscrit non appelé						
Actif immobilisé	Immobilisations incorporelles	Frais d'établissement	7 991	7 991		
		Frais de développement				
		Concessions, brevets et droits similaires	236 370	160 242	76 128	108 007
		Fonds commercial (1)				
		Autres immobilisations incorporelles				
		Immobilisations incorporelles en cours	98 754		98 754	23 128
		Avances et acomptes				
		TOTAL	343 115	168 233	174 882	131 135
	Immobilisations corporelles	Terrains				
		Constructions	2 308	1 510	798	1 029
		Inst. techniques, mat. out. industriels	811 288	517 627	293 661	312 125
		Autres immobilisations corporelles	322 769	127 543	195 226	213 332
		Immobilisations en cours	65 583		65 583	
		Avances et acomptes				
		TOTAL	1 201 949	646 681	555 268	526 487
	Immobilisations financières(2)	Participations évaluées par équivalence				
		Autres participations				
		Créances rattachées à des participations				
		Titres immob. de l'activité de portefeuille				
		Autres titres immobilisés	113 613		113 613	
		Prêts				
		Autres immobilisations financières	198 995		198 995	136 959
		TOTAL	312 608		312 608	136 959
		Total de l'actif immobilisé	**1 857 674**	**814 915**	**1 042 759**	**794 582**
Actif circulant	Stocks	Matières premières, approvisionnements	12 266		12 266	41 228
		En cours de production de biens				
		En cours de production de services				
		Produits intermédiaires et finis	46 611		46 611	32 791
		Marchandises				
		TOTAL	58 877		58 877	74 019
		Avances et acomptes versés sur commandes	12 037		12 037	
	Créances(3)	Clients et comptes rattachés	708 718		708 718	388 182
		Autres créances	4 445 600		4 445 600	3 064 011
		Capital souscrit et appelé, non versé				
		TOTAL	5 154 319		5 154 319	3 452 193
	Divers	Valeurs mobilières de placement	300 000		300 000	100 000
		(dont actions propres :)				
		Instruments de trésorerie				
		Disponibilités	35 247 858		35 247 858	43 304 643
		TOTAL	35 547 858		35 547 858	43 404 643
Charges constatées d'avance			1 540 952		1 540 952	402 122
		Total de l'actif circulant	**42 314 044**		**42 314 044**	**47 332 978**
Frais d'émission d'emprunts à étaler			38 382		38 382	35 193
Primes de remboursement des emprunts						
Écarts de conversion actif						
		TOTAL DE L'ACTIF	**44 210 101**	**814 915**	**43 395 185**	**48 162 754**

Renvois : (1) Dont droit au bail
(2) Dont part à moins d'un an (brut) des immobilisations financières
(3) Dont créances à plus d'un an (brut)

Clause de réserve de propriété — Immobilisations — Stocks — Créances clients

KPMG

Bilan passif

MaaT Pharma SA

	Passif	Au 31/12/2022	Au 31/12/2021
Capitaux propres	Capital (dont versé : 993 925)	993 925	988 380
	Primes d'émission, de fusion, d'apport	38 324 042	46 464 162
	Ecarts de réévaluation		
	Ecarts d'équivalence		
	Réserves		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau		
	Résultats antérieurs en instance d'affectation		
	Résultat de la période (bénéfice ou perte)	-13 371 536	-8 236 097
	Situation nette avant répartition	25 946 431	39 216 445
	Subvention d'investissement	61 644	17 565
	Provisions réglementées		
	Total	**26 008 075**	**39 234 010**
Aut. fonds propres	Titres participatifs		
	Avances conditionnées	2 002 242	1 993 825
	Total	**2 002 242**	**1 993 825**
Provisions	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges	94 715	124 855
	Total	**94 715**	**124 855**
Dettes	Emprunts et dettes assimilées		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit (2)	9 228 737	3 440 309
	Emprunts et dettes financières divers (3)		
	Total	**9 228 737**	**3 440 309**
	Avances et acomptes reçus sur commandes (1)		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 559 575	2 426 550
	Dettes fiscales et sociales	1 191 654	796 744
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes	310 185	146 458
	Instruments de trésorerie		
	Total	**6 061 415**	**3 369 753**
	Produits constatés d'avance		
	Total des dettes et des produits constatés d'avance	15 290 153	6 810 062
	Écarts de conversion passif		
	TOTAL DU PASSIF	**43 395 185**	**48 162 754**
	Crédit-bail immobilier		
	Crédit-bail mobilier		
	Effets portés à l'escompte et non échus		
	Dettes et produits constatés d'avance, sauf (1), à plus d'un an	6 790 178	2 751 578
	à moins d'un an	8 499 975	4 058 484
	Renvois : (2) dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques		
	(3) dont emprunts participatifs		

KPMG

Compte de résultat

MaaT Pharma SA

		France	Exportation	Du 01/01/2022 Au 31/12/2022 12 mois	Du 01/01/2021 Au 31/12/2021 12 mois
Produits d'exploitation (1)	Ventes de marchandises				
	Production vendue : - Biens	1 430 000		1 430 000	971 725
	- Services				
	Chiffre d'affaires net	1 430 000		1 430 000	971 725
	Production stockée			13 820	32 791
	Production immobilisée				
	Produits nets partiels sur opérations à long terme				
	Subventions d'exploitation			853 398	386 946
	Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			78 600	22 847
	Autres produits			2	195
	Total			2 375 822	1 414 505
Charges d'exploitation (2)	Marchandises | Achats				133
	Variation de stocks				
	Matières premières et autres approvisionnements | Achats			-13 401	19 025
	Variation de stocks			28 962	-16 326
	Autres achats et charges externes (3)			12 757 144	7 814 678
	Impôts, taxes et versements assimilés			62 290	47 620
	Salaires et traitements			3 555 985	2 418 538
	Charges sociales			1 576 520	767 193
	Dotations d'exploitation - sur immobilisations | amortissements			261 480	214 275
	Dotations d'exploitation - sur immobilisations | provisions				
	Dotations d'exploitation - sur actif circulant				
	Dotations d'exploitation - pour risques et charges				124 855
	Autres charges			564 756	121 234
	Total			18 793 737	11 511 228
	Résultat d'exploitation A			-16 417 915	-10 096 723
Opér. en commun	Bénéfice attribué ou perte transférée B				
	Perte supportée ou bénéfice transféré C				
Produits financiers	Produits financiers de participations (4)				
	Produits financiers d'autres valeurs mobilières de placement et créances d'actif immobilisé (4)				
	Autres intérêts et produits assimilés (4)			45 493	129
	Reprises sur provisions, transferts de charges				
	Différences positives de change			5 817	30
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total			51 311	159
Charges financières	Dotations financières aux amortissements et provisions				
	Intérêts et charges assimilées (5)			164 481	92 176
	Différences négatives de change			13 594	6 735
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total			178 076	98 911
	Résultat financier D			-126 764	-98 752
	RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔT (± A ± B - C ± D) E			**-16 544 680**	**-10 195 475**

KPMG

Compte de résultat

MaaT Pharma SA

			Du 01/01/2022 Au 31/12/2022 12 mois	Du 01/01/2021 Au 31/12/2021 12 mois
Produits exceptionnels	Produits exceptionnels sur opérations de gestion			
	Produits exceptionnels sur opérations en capital		7 290	106 000
	Reprises sur provisions et transferts de charge			
		Total	7 290	106 000
Charges exceptionnelles	Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		558	
	Charges exceptionnelles sur opérations en capital		24 806	102 651
	Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions			
		Total	25 364	102 651
Résultat exceptionnel		F	-18 074	3 349
Participation des salariés aux résultats		G		
Impôt sur les bénéfices		H	-3 191 219	-1 956 029
BÉNÉFICE OU PERTE (± E ± F - G - H)			**-13 371 536**	**-8 236 097**
Renvois				
(1) Dont	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs			
	incidence après impôt des corrections d'erreurs			
(2) Dont	charges d'exploitation afférentes à des exercices antérieurs			
	incidence après impôt des corrections d'erreurs			
(3) Y compris	- redevances de crédit-bail mobilier		61 457	22 532
	- redevances de crédit-bail immobilier			
(4) Dont produits concernant les entités liées				
(5) Dont intérêts concernant les entités liées				

KPMG ESC & GS
Expertise Comptable, Gestion Sociale, Conseil
51 rue de Saint Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
Téléphone : +33 (0)4 37 64 75 00
Télécopie : +33 (0)4 37 64 75 09
Site internet : www.kpmg.fr

MaaT Pharma SA

Annexe aux comptes annuels clos au 31/12/2022

KPMG ESC & GS
Expertise Comptable, Gestion Sociale, Conseil

Ce rapport contient 312 pages

Table des matières

1 Faits majeurs 1

1.1 Évènements principaux de l'exercice 1

1.1.1 Évènements principaux, faits caractéristiques de l'exercice 1

1.1.2 Evènements postérieurs à la clôture 3

1.2 Principes, règles et méthodes comptables 4

2 Informations relatives au bilan 5

2.1 Actif 5

2.1.1 Tableau des immobilisations 5

2.1.2 Tableau des amortissements 5

2.1.3 Immobilisations incorporelles 6

2.1.3.1 Amortissement 6

2.1.4 Immobilisations corporelles 6

2.1.5 Immobilisations en cours 6

2.1.6 Immobilisations financières 6

2.1.7 Stocks 7

2.1.8 Créances 7

2.1.9 Comptes de régularisation 8

2.2 Passif 8

2.2.1 Tableau de variation des capitaux propres 8

2.2.2 Capital 8

2.2.3 Trésorerie 13

2.2.4 Dettes 13

3 Informations relatives au compte de résultat 15

3.1 Résultat d'exploitation 15

3.1.1 Transfert de charges 15

3.2 Résultat financier 15

3.3 Crédit d'impôt recherche (CIR) 16

4 Autres Informations 17

4.1 Engagements et opérations non inscrites au bilan 17

4.1.1 Engagements en matière de pensions ou d'indemnités assimilées 17

4.1.2 Engagements en matière de conventions de recherche 17

4.1.3 Engagements en matière de crédit-bail 19

4.1.4 Les autres engagements donnés 20

4.1.5 Les engagements reçus 20

4.2 Divers 20

4.2.1 Honoraires des commissaires aux comptes 20

4.2.2 Effectif moyen 20

4.2.3 Déficits fiscaux 21

4.2.4 Rémunération brute versée aux mandataires sociaux 21

4.2.5 Transactions avec les parties liées 21

1 Faits majeurs

1.1 Évènements principaux de l'exercice

1.1.1 Évènements principaux, faits caractéristiques de l'exercice

Résultats intermédiaires positifs et complet de MaaT033 : Etude clinique phase Ib et IIa
En janvier 2022, la Société a annoncé des résultats intermédiaires positifs de MaaT033, sa formulation orale, permettant de conclure de manière anticipée l'essai CIMON de Phase 1b. Quatre cohortes de patients ont complété l'étude évaluant la dose de MaaT033 chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Une bonne colonisation du microbiote, qui se maintient dans le temps, a été observée avec MaaT033, associée à un profil de sécurité satisfaisant. En juin 2022, les résultats positifs de l'essai ont été confirmés permettant la sélection d'une dose recommandée pour la suite du développement clinique. Ces données représentent la première confirmation du mécanisme d'action de MaaT033 chez l'homme. Les résultats complets de l'essai de Phase Ib CIMON ont été présentés à l'occasion de la 64e rencontre annuelle de l'ASH en décembre 2022 sous la forme d'un poster.
A la date du présent document, la Société prépare le lancement d'un essai de Phase 2b, « PHOEBUS », pour évaluer MaaT033 comme traitement d'appoint et de maintenance chez les patients receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cet essai devrait être lancé dans le courant du 1er semestre 2023 au niveau Européen et le critère principal d'évaluation portera sur l'efficacité de MaaT033 à améliorer la survie globale des patients. Lors de l'introduction en Bourse, il avait été annoncé que l'AP-HP serait le promoteur de l'étude en France, dans le cadre d'un essai promu par l'investigateur (Investigator Sponsored Trial). Au regard de l'importance stratégique que revêt cet essai, la Société a indiqué en janvier 2023 se repositionner comme promoteur de l'étude pour toute l'Europe.

Inclusion d'un premier patient dans une étude de Phase 3 de MaaT013
Le 28 mars 2022, la société a annoncé le traitement d'un premier patient dans l'étude clinique « ARES » de Phase 3 évaluant MaaT013 dans le traitement de la maladie aigue du greffon contre l'hôte à prédominance gastro-intestinale et en troisième ligne de traitement.
La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023.
MaaT013 est également administré en accès compassionnel dans le cadre d'une demande d'autorisation d'Accès Compassionnel (ex ATU – nominative) en France mais également dans d'autres pays Européens pour le traitement de l'aGVH chez des patients n'ayant pas répondu à plusieurs lignes de thérapie. Les résultats prometteurs obtenus dans le programme d'accès compassionnel ont été partagés à la conférence annuelle 2022 de l'American Society of Hematology (ASH) lors d'une présentation orale et sous la forme d'un poster lors de l'édition 2022 de l'International Human Microbiome Consortium (IHMC).

Autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis
La Food and Drug Administration (FDA ou l'"Agence") a répondu à la demande d'autorisation d'essai clinique, ou Investigational New Drug application (IND), soumise par la Société pour initier aux États-Unis, un essai clinique pivot de Phase 3 ouvert, à un seul bras, évaluant la sécurité et l'efficacité de MaaT013 chez des patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGvH) et résistants

aux stéroïdes. La lettre de la FDA indique que l'Agence accepte une liste définie de conditions qui pourraient permettre l'évaluation clinique de MaaT013 aux Etats-Unis. Ces mesures seront intégrées dans le dossier de demande d'IND par la Société. La communication fournit ainsi une marche à suivre concernant la technologie de « pooling » de MaaT Pharma dans le cadre de cet IND. La Société va donc préparer rapidement une lettre de réponse complète et dans l'intervalle, la suspension clinique est maintenue.

Inclusion d'un premier patient dans une étude de Phase 2a de MaaT013 en Immuno-oncologie
En avril 2022 la Société a annoncé le lancement de cet essai clinique de Phase 2a, PICASSO(n=60), promu par l'AP-HP, évaluant MaaT013, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), l'ipilimumab (Yervoy®) et le nivolumab (Opdivo®), traitements de référence de première ligne des patients avec un mélanome métastatique. L'essai est randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle.
L'AP-HP est le promoteur de l'étude et MaaT Pharma met à disposition ses candidats-médicaments et réalise également les analyses du microbiote des patients en utilisant sa plateforme propriétaire gutPrint®.
Les principaux critères d'évaluation de l'étude, après 23 semaines de traitement, comprennent le profil de sécurité de MaaT013 et la meilleure réponse globale par comparaison au placebo en tant que traitement d'appoint à l'ipilimumab + nivolumab.
La Société pourrait recevoir au cours du premier semestre 2023 les données en lien avec les biomarqueurs biologiques lorsque la moitié des patients aura été recrutée et que ces derniers auront été évalués 9 semaines après la randomisation.
Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2024, comme prévu.

Contrats de construction et de services avec Skyepharma
Suite à la lettre d'intention bilatérale signée en septembre 2021, la Société a conclu, en février 2022, un contrat dans l'optique de poursuivre les travaux de construction de l'usine de production pharmaceutique, pour une mise en service prévue pour le milieu d'année 2023, et plafonné à hauteur de 8 100 K€. Un deuxième accord couvrant les modalités d'exploitation du site a été signé en mai 2022. Des versements complémentaires sont intervenus sur 2022, soit un total de 1 125 K€.

Subvention et avance remboursable BPI France
Au cours du mois de janvier 2022, la Société a bénéficié du premier versement du programme de subvention METIO, soit 426 K€ en avance remboursable et 639 K€ en subvention. Le montant global maximum du programme est de 4 259 K€. Au 31 décembre 2022, la Société a comptabilisé un produit à hauteur de 387 K€ correspondant aux dépenses du programme sur l'exercice. Également, relativement à ce programme, une avance sur subvention est comptabilisée à hauteur de 225 K€.

Souscription d'emprunts
Au cours de l'exercice 2022, la Société a souscrit trois prêts auprès de BNP, Caisse d'Epargne et CIC pour un montant de 1 350 K€ chacun, ainsi qu'un prêt innovation de 3 000 K€ auprès de Bpifrance.

Contrat de liquidité
En mars 2022, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation de ses propres actions admises aux négociations sur Euronext Paris ; en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale du 3 mars 2022 et conformément au cadre juridique en vigueur. Un total de 200 000 € a été affecté au compte de liquidité.

Attribution d'actions gratuites

Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a alloué 29 500 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 82 400 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 38 667 actions gratuites, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.

Attribution de stock-options
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 27 200 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a alloué 13 333 options de souscription ou d'achat d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 octobre 2021.

Attribution de bons de souscriptions d'actions
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a alloué 52 000 bons de souscription d'actions, en accord avec l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 31 mai 2022. Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration procède à l'attribution de 8 000 BSA qui n'avaient pas été souscrits par un des bénéficiaires suite à l'attribution du 29 juin 2022.

Opérations sur le capital liées aux AGA, stock-options et BSA
Le 19 janvier 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital de 250 € issue de l'exercice de 500 BSA 2014 par émission de 2 500 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 630,50 euros, divisé en 9 886 305 actions.
Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 16 mars 2021 pour un montant de 256 € par émission de 2 560 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 886,50 euros, divisé en 9 888 865 actions.
Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a constaté l'exercice de 204 options de souscription ou d'achat d'actions. L'augmentation de capital afférente est de 102 euros par émission de 1 020 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune. L'augmentation de capital porte le capital social à 988 988,50 euros, divisé en 9 889 885 actions.
Le 27 septembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté l'exercice de 629 options de souscription ou d'achat d'actions. L'augmentation de capital afférente est de 314,50 euros par émission de 3 145 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune. L'augmentation de capital porte le capital social à 989 303,00 euros, divisé en 9 893 030 actions.
Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation de capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 29 septembre 2021 pour un montant de 128,30 € par émission de 1 283 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 431,30 euros, divisé en 9 894 313 actions.
Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation de capital issue de la deuxième année de vesting du plan d'actions gratuites du 10 décembre 2020 pour un montant de 4 494 € par émission de 44 940 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 993 925,30 euros, divisé en 9 939 253 actions.

1.1.2 Evènements postérieurs à la clôture

Une étude de Phase Ib de MaaT033 en maladies neurodégénératives

En janvier 2023, la société a indiqué qu'une étude pilote de Phase 1b sera conduite dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie. Cette extension s'appuie sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité notamment avec le soutien des associations de patients et de médecins, experts dans la maladie SLA. L'étude, développée en collaboration avec des experts du réseau SLA (FILSLAN et ACT4ALS-MND) et avec le soutien fort de l'association française de patients, « Tous en Selles contre la SLA », recrutera jusqu'à 15 patients. Les résultats de l'essai pilote sont attendus au cours du premier semestre 2024.

Augmentation de capital

Le 16 février 2023, MaaT Pharma a réalisé une augmentation de capital. Le prix a été fixé à 8 euros par action, soit une décote de 11% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes du cours de l'action sur les trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix. L'opération se traduit par une émission de 1 585 00 actions nouvelles, soit une levée de fonds de 12 680 K€, dont :

- Une augmentation de capital de 159 K€
- Une prime d'émission de 12 521 K€

1.2 Principes, règles et méthodes comptables

Les comptes annuels ont été arrêtés conformément aux dispositions du Code de Commerce et du plan comptable général (Règlement ANC 2016-07).
Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité de l'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Le niveau des disponibilités au 31 décembre 2022 permet de garantir la continuité d'exploitation.

Frais de développement :
Les frais de développement peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Chiffre d'affaires :
Il correspond au montant des ventes de biens liées à l'activité courante de l'entreprise. Il est comptabilisé selon la méthode générale, c'est-à-dire, à la date de délivrance du bien qui constitue le livrable.

Subventions :
Les subventions compensent des charges encourues par la Société et sont donc comptabilisées en résultat sur la période au cours de laquelle les charges sont comptabilisées. La différence entre les montants reconnus en résultat et les montants perçus par la société est comptabilisée en avance sur subventions ou en produit à recevoir.

2 Informations relatives au bilan

2.1 Actif

2.1.1 Tableau des immobilisations

	31/12/2021	Acquisitions	Cessions	Reclassements	31/12/2022
Frais de constitution	7 991				7 991
Logiciel	211 165			21 051	236 370
Constructions sol autrui	2 308				2 308
Matériel laboratoire	530 370	108 392		(708)	639 470
Matériel industriel	171 819				171 819
Installations, agencements	170 608	8 978		8 448	171 138
Matériel informatique	73 245	11 041	5 081	2 785	76 420
Mobilier	47 806	18 958		(8448)	75 212
Immobilisations en cours	23 128	164 337		(23 128)	164 337
Dépôts et cautionnements	136 960	1 085	2 095		135 950
Compte de liquidité – Liquidités		108 064	45 018		63 046
Compte de liquidité – Actions propres		113 613			113 613
Total	**1 375 400**	**534 468**	**52 194**	**-**	**1 857 674**

2.1.2 Tableau des amortissements

	31/12/2021	Dotations	Reprises	Reclassements	31/12/2022
Frais de constitution	7 991				7 991
Logiciels	103 158	56 162		923	160 242
Construction sol autrui	1 279	231			1 510
Matériel laboratoire	281 744	107 779		275	389 798

Matériel industriel	108 319	19 511			127 830
Installations, agencements	21 950	23 271		(1 771)	43 451
Matériel informatique	49 370	16 335	5 081	(1 198)	59 425
Mobilier	7007	15 890		1771	24 668
Total	**580 818**	**239 179**	**5 081**	**-**	**814 915**

2.1.3 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, après déduction des rabais, remises et escomptes de règlement ou à leur coût de production.
Une dépréciation est comptabilisée quand la valeur actuelle d'un actif est inférieure à la valeur nette comptable.
Les frais de constitution correspondent aux dépenses engagées à l'occasion de la création de la société. Il s'agit de conseils juridiques et de droits d'enregistrement.

2.1.3.1 Amortissement

Types d'immobilisations	**Mode**	**Durée**
Frais de constitution	Linéaire	5 ans
Logiciel	Linéaire	3 ans

2.1.4 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, après déduction des rabais, remises et escomptes de règlement ou à leur coût de production.
Une dépréciation est comptabilisée quand la valeur actuelle d'un actif est inférieure à la valeur nette comptable.
Les acquisitions de l'exercice correspondent à des installations et agencements pour 9 K€, du matériel de laboratoire pour 108 K€, du mobilier pour 19 K€, du matériel de bureau et informatique pour 11 K€.

2.1.4.1 Amortissement

Types d'immobilisations	**Mode**	**Durée**
Construction sol d'autrui	Linéaire	10 ans
Matériel laboratoire	Linéaire	3 à 7 ans
Outillage industriel	Linéaire	3 à 8 ans
Matériel de bureau et informatique	Linéaire	3 ans
Mobilier	Linéaire	4 ans

2.1.5 Immobilisations en cours

Au 31 décembre 2022, les immobilisations en cours concernent principalement des frais de développement de logiciels bio-informatiques.

2.1.6 Immobilisations financières

Les dépôts et cautionnement correspondent principalement aux éléments suivants :

- ABL EUROPE, dépôt de garantie pour 7 000 €
- OVH.COM, dépôt de garantie pour 1 310 €
- BPI, retenue de garantie pour 100 000 €
- INTERIMOB, dépôt de garantie pour 27 990 €

Un compte de liquidité a été souscrit au cours du premier semestre 2022. Lors de la souscription de ce contrat de liquidité d'une durée de 12 mois (avec tacite reconduction) avec la société Kepler Cheuvreux, Maat Pharma a fait un versement de 200 K€. Cette somme est destinée à financer les achats et ventes d'actions propres aux conditions de marché.

2.1.7 Stocks

Les stocks se constituent de matières premières et de produits finis. Les stocks sont évalués selon la méthode du coût moyen pondéré.

2.1.7.1 Etat des stocks

Les stocks s'élèvent à 58 877 € dont 12 266 € de matières premières et 46 611 € de produits finis.

2.1.8 Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

2.1.8.1 Classement par échéance

Les créances d'exploitation ont une échéance inférieure à un an.

Nature	**Montant**
Clients et comptes rattachés	708 718
Personnel – avances et acomptes	1 000
Etat – CIR	3 191 219
Etat – TVA	782 610
Subvention d'exploitation à recevoir	337 895
Autre - Divers	24 997
Total	**5 046 439**

2.1.8.2 Produits à recevoir

Produits à recevoir	**Montant**

Intérêts courus sur VMP	42 791
RRR à obtenir	114 793
Créances fiscales et sociales	5 100
Total	**162 684**

2.1.9 Comptes de régularisation

2.1.9.1 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 1 540 952 € et concernent exclusivement des charges d'exploitation.

2.1.9.2 Autres informations significatives

La société a opté pour la comptabilisation des frais d'émission des emprunts en « Frais d'émission d'emprunts à étaler ». Le montant restant à étaler au 31/12/2022 s'élève à 38 382 €.
La durée d'étalement est en lien avec la durée des emprunts.

2.2 Passif

2.2.1 Tableau de variation des capitaux propres

	N-1	+	-	N
Capital	988 380	5 545		993 925
Primes d'émission, BSA, ...	46 464 162	100 855	8 240 976	38 324 042
Résultat	(8 236 097)	(13 333 169)	(8 236 097)	(13 371 536)
Subvention investissement	17 565	49 904	5 825	61 644
Total	39 234 011	(13 176 865)	10 704	26 008 075

Le cas échéant, les frais d'augmentation de capital sont imputés sur la prime d'émission.

2.2.2 Capital

2.2.2.1 Mouvements de l'exercice

Au 31 décembre 2021, le capital est composé de 9 883 806 actions de 0,10 euros de valeur nominale, pour un montant total de 988 380,50 €.

Au cours de l'exercice 2022, les opérations suivantes sont intervenues :

— Le 19 janvier 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 500 BSA 2014 250 € par émission de 2 500 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 630,50 euros, divisé en 9 886 305 actions. Le prix total d'exercice est de 11 895 euros, soit une prime d'émission de 11 645 euros.

— Le 17 mars 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 16 mars 2021 pour

un montant de 256 € par émission de 2 560 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988 886,50 euros, divisé en 9 888 865 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.

— Le 29 juin 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 204 options de souscription ou d'achat d'actions pour un montant total de 102 €, par émission de 1 020 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 988.988,50 euros, divisé en 9 889 885 actions.

— Le 27 septembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de 629 options de souscription ou d'achat d'actions pour un montant total de 314,5 €, par émission de 3 145 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 303 euros, divisé en 9 893 030 actions.

— Le 17 novembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la première année de vesting du plan d'actions gratuites du 29 septembre 2021 pour un montant de 128,30 € par émission de 1 283 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 989 431,30 euros, divisé en 9 894 313 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.

— Le 14 décembre 2022, le Conseil d'Administration a constaté une augmentation du capital issue de la deuxième année de vesting du plan d'actions gratuites du 10 décembre 2020 pour un montant de 4 494 € par émission de 44 940 actions ordinaires nouvelles ; d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, portant le capital social à 993 925,30 euros, divisé en 9 939 253 actions. L'augmentation de capital est réalisée par prélèvement sur les réserves de la Société.

Au 31 décembre 2022, le capital est composé de 9 939 253 actions de 0,10 euros de valeur nominale, pour un montant total de 993 925,30 €.

BSA Personnes Clés 2014

— Date de délégation : 10ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 19 décembre 2014
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 7 472
— Prix de souscription : 1,28 € minimum
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 3 750 à un prix d'exercice de 12,79 € et 2 292 à un prix d'exercice de 23,79 €
    - Dont exercés en 2022 : 500
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSA Personnes Clés 2015

— Date de délégation : 7ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 24 juillet 2015
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 7 539
— Prix de souscription : 2,28 € minimum
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 1 961 à un prix d'émission de 23,79 €
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSPCE Personnes Clés 2014
— Date de délégation : 12ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 19 décembre 2014
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 7 472
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 930 à un prix d'exercice de 12,79 € et 500 à un prix d'exercice de 27,89 €
    - Dont devenu caduque en 2019 (suite départs salariés) : 500 à 27,89 €
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSPCE Personnes Clés 2015
— Date de délégation : 9ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 24 juillet 2015
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 7 539
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 5 577 à un prix d'exécution de 23,79 €
    - Dont devenu caduque en 2019 (suite arrêt fonction) : 1 501 attribution gratuite
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSPCE Personnes Clés 2016 T1
— Date de délégation : 12ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 22 mars 2016
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 5 000
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 4 000 à un prix d'émission de 27,89 €
    - Dont nombre devenu caduque en 2019 (suite départs salariés) : 1 190
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSA Personnes Clés 2016 T1
— Date de délégation : 10ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 22 mars 2016
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 5 000
— Prix de souscription : 2,79 € minimum
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 1 000 à un prix d'émission de 27,89 €

— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSPCE Personnes Clés 2017

— Date de délégation : 6ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 31 mars 2017
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 10 000
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 7 520 à un prix d'émission de 27,89 €
  - Dont nombre devenu caduque en 2019 (suite départs salariés) : 400
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSA 2019

— Date de délégation : 8ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 janvier 2020
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 112 000
— Prix de souscription : Non déterminé
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 28 501 à un prix d'émission de 35,42 € (prix de souscription : 3,23 €)
— Nombre attribué en 2022 : N/A

BSPCE 2019

— Date de délégation : 7ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 janvier 2020
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 112 000
— Prix de souscription : Non déterminé
— Nombre attribué au 01/01/2022 : N/A
— Nombre attribué en 2022 : N/A

Attribution Gratuite d'actions 2020 *

(*) Le nombre d'AGA 2020 est multiplié par cinq pour tenir compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions de la Société suite à l'assemblée générale du 14 octobre 2021

— Date de délégation : 9ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 janvier 2020
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 112 000 de valeur nominale 0,50 € (avant division par cinq de la valeur nominale des actions)
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 164 935 actions gratuites, dont 54 970 exercées
  - Dont nombre devenu caduque en 2022 (suite départs salariés) : 20 070

- Dont nombre exercé en 2022 : 44 940

— Nombre attribué en 2022 : N/A

Options de souscription ou d'achat 2020 *

(*) Le nombre de SO 2020 est multiplié par cinq pour tenir compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions de la Société suite à l'assemblée générale du 14 octobre 2021

— Date de délégation : 10ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 janvier 2020
— Durée de délégation : 38 mois
— Nombre à émettre : 112 000 de valeur nominale 0,50 € (avant division par cinq de la valeur nominale des actions)
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 74 875 options de souscription ou d'achat
  - Dont nombre devenu caduque en 2022 (suite départs salariés) : 8 335
  - Dont nombres exercés en 2022 : 4 165
— Nombre attribué en 2022 : N/A

Attribution Gratuite d'actions 2021 *

(*) Le nombre d'AGA 2021 est multiplié par cinq pour tenir compte de la division par cinq de la valeur nominale des actions de la Société suite à l'assemblée générale du 14 octobre 2021

— Date de délégation : 9ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 9 janvier 2020
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : 112 000 de valeur nominale 0,50 € (avant division par cinq de la valeur nominale des actions)
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : 11 550 actions gratuites
  - Dont nombre devenu caduque en 2022 (suite départs salariés) : 2 570
  - Dont nombre exercé en 2022 : 3 843
— Nombre attribué en 2022 : N/A

Attribution Gratuite d'actions 2022

— Date de délégation : 19ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 14 octobre 2021
— Durée de délégation : 38 mois
— Nombre à émettre : limite globale (AGA, SO et BSA) à 10% du capital social en date d'attribution
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : N/A
— Nombre attribué en 2022 : 150 567 actions gratuites
  - Dont nombre devenu caduque en 2022 (suite départs salariés) : 8 250

Options de souscription ou d'achat 2022

— Date de délégation : 21ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 14 octobre 2021
— Durée de délégation : 38 mois
— Nombre à émettre : limite globale (AGA, SO et BSA) à 10% du capital social en date d'attribution
— Prix de souscription : gracieux
— Nombre attribué au 01/01/2022 : N/A
— Nombre attribué en 2022 : 40 533 options de souscription ou d'achat

BSA 2022
— Date de délégation : 20ème résolution de l'Assemblée Générale mixte du 31 mai 2022
— Durée de délégation : 18 mois
— Nombre à émettre : : limite globale (AGA, SO et BSA) à 10% du capital social en date d'attribution
— Prix de souscription : 1,37 €
— Nombre attribué au 01/01/2022 : N/A
— Nombre attribué en 2022 : 52 000

2.2.3 Trésorerie

Nature	Montant
Comptes bancaires	35 204 903
VMP	300 000
Caisse	164
Intérêts courus à recevoir	42 791
Total	**35 547 858**

Les valeurs mobilières de placement pour 300 000 € sont relatives à l'ouverture de deux comptes à terme rémunérés : l'un d'un montant de 100K€ d'une durée de 36 mois, du 08/09/2020 au 08/09/2023 ; et l'autre lié à un nantissement BPI (Emprunt BNP, CIC et CERA) pour 200K€ d'une durée de 36 mois, du 19/07/2022 au 19/07/2025.

2.2.4 Dettes

2.2.4.1 Dettes

Les dettes sont valorisées à leur valeur nominale.

2.2.4.2 Classement par échéance

Etat des dettes	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans

Emprunts	9 189 571	2 399 393	5 290 178	1 500 000
Emprunts et dettes financières divers	39 166	39 166		
Avances conditionnées – BPI	2 002 242	404 500	1 171 825	425 917
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 559 576	4 559 576		
Dettes fiscales et sociales	1 191 654	1 191 654		
Total	**16 982 209**	**8 594 289**	**6 462 003**	**1 925 917**

2.2.4.3 Charges à payer

Charges à payer	**Montant**
Intérêts courus	39 166
Fournisseurs - Factures non parvenues	1 929 338
Dettes fiscales et sociales	981 190
Total	**2 949 694**

Estimation et comptabilisation des frais de recherche et développement provisionnés en dettes fournisseurs :
La variation du poste fournisseurs est liée aux frais de recherche et développement. Dans le cadre du développement de ses médicaments et traitements, la société réalise des essais cliniques en collaboration avec des prestataires, centres hospitaliers et organismes de recherche. Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges. À la clôture, une estimation des coûts non facturés, pour chaque essai clinique, est déterminée par la direction sur la base des contrats signés avec les prestataires, hôpitaux et organismes de recherche, en tenant compte de la durée des études, du nombre de patients et du coût estimé par patient. En fonction de l'avancement, une facture non parvenue est enregistrée à la clôture de l'exercice.

3 Informations relatives au compte de résultat

3.1 Résultat d'exploitation

Les produits d'exploitation s'établissent à 2 375 822 € :

- 1 430 000 € de chiffre d'affaires ;
- 13 820 € de production stockée ;
- 853 398 € de subvention ;
- 78 600 € de transferts de charges (cf. ci-dessous) ;
- 30 140 € de reprise sur provision d'exploitation
- 2 € d'autres produits.

Les charges d'exploitation s'établissent à (18 793 738) € :

- 13 401 € de matières premières ;
- (28 962) € de variation de stocks
- (12 757 144) € d'autres achats et charges externes ;
- (62 290) € d'impôts, taxes et versements assimilés ;
- (3 555 985) € de salaires et traitements ;
- (1 576 520) € de charges sociales ;
- (261 480) € de dotations aux amortissements ;
- (564 756) € d'autres charges.

Le résultat d'exploitation s'établit à (16 417 916) €.

3.1.1 Transfert de charges

Les transferts de charges se décomposent de la manière suivante :

- Transfert de charges de personnel : 19 038 € ;
- Transfert de charges autres charges : 29 423 €.

3.2 Résultat financier

Les produits financiers représentent 51 311 €, et se composent de :

- Produits financiers sur VMP : 45 493 € ;
- De gains de change nets : 5 817 €.

Les charges financières représentent (178 076) €, et se composent de :

- D'intérêts sur emprunts : (164 481) €.
- De pertes de change nettes : (13 594) €.

Le résultat financier s'élève finalement à (126 764) €.

3.3 Crédit d'impôt recherche (CIR)

Le CIR (crédit d'impôt recherche) comptabilisé dans les comptes de notre société à la clôture de l'exercice s'élève à 3 191 218 €.
Il traduit le droit au CIR acquis par la société, relatif aux dépenses éligibles comptabilisées au cours de l'exercice.

4 Autres Informations

4.1 Engagements et opérations non inscrites au bilan

4.1.1 Engagements en matière de pensions ou d'indemnités assimilées

Le montant de l'engagement n'est pas provisionné.

Engagements retraite	31/12/2022	31/12/2021
I. D. R.	95 723	116 795

Au 31 décembre 2022, les méthodes actuarielles et principales hypothèses économiques retenues :

- Taux d'actualisation : 3,8%
- Taux de charges sociales : 38,00%
- Taux évolution des salaires : 1,00%
- Le pourcentage de survie résulte des tables de mortalité Hommes et Femmes officielles.

4.1.2 Engagements en matière de conventions de recherche

Convention de recherche et de développement avec licence – INRA Transfert

Pour la réalisation de l'Etude, la société Maat Pharma s'est engagée en Décembre 2014 à verser la somme de 304 058 € HT à l'INRA Transfert prévue par le contrat initial et la somme de 80 966 € HT selon l'avenant au contrat du 15 décembre 2014.

En contrepartie de l'exclusivité d'exploitation sur les résultats et du savoir-faire antérieur, des sommes forfaitaires de 199 997,23€ HT en 2015 et 249 727,06 € HT en 2016 ont été versées à l'INRA Transfert en actions.

Suite à l'atteinte de la phase II de l'étude clinique, MaaT Pharma a atteint un des milestones de la convention et a versé un montant de 175 000 € HT (soit 210 000 € TTC) au cours du mois d'avril 2019.

Un avenant a été signé le 10 décembre 2020, il prolonge la durée du contrat jusqu'au 8 juillet 2023, avec effet rétroactif au 1er janvier 2018.

Au cours de l'exercice 2022, l'inclusion d'un patient en phase III a été atteint, conduisant au versement d'un montant de 350 000 € au titre du jalon atteint.

Contrat de collaboration – Bioaster

La société Maat Pharma a signé un contrat de collaboration le 16 décembre 2016 pour des travaux de recherche 2017. La contribution de Maat Pharma s'établit à 283 370 €.

Deux avenants ont été signés pour proroger l'accord jusqu'au 28 févier 2020, puis jusqu'au 30 avril 2020. Ces avenants prévoient que la contribution de Maat Pharma en lien avec la collaboration s'élève au total à 367 370 € ce qui tient compte de l'extension de la collaboration et des recherches.

Consortium – Biocodex

La société Maat Pharma a signé un contrat de consortium en 2017 avec Biocodex, avec entrée en vigueur rétroactive en date du 1er avril 2016. Le contrat prévoit que si Maat Pharma ne devait pas retenir la proposition de mise en œuvre de la production faite par Biocodex alors Maat Pharma rembourserait les frais engagés par Biocodex pour le projet.

Au 31 décembre 2021, MaaT Pharma n'a pas retenu la proposition de mise en œuvre de la production remise par Biocodex en juillet 2021. La Société est donc tenue au remboursement des frais engagés

par Biocodex pour le projet. A la clôture, les frais engagés par Biocodex s'élevaient à 311 695 €, ce montant a été comptabilisé en dette fournisseur. Un montant de 314 895 K€ a effectivement été versé au cours du premier semestre 2022.

Contrat de licence sur brevet et contrat de recherche – APHP et INRAE Transfert

La société Maat Pharma a signé un contrat de licence le 24 avril 2020. Par ce contrat, INRAE Transfert concède à la société Maat Pharma une licence d'exploitation de brevets. Cette licence est concédée à titre exclusif en vue de la fabrication et de la commercialisation des procédés. Maat Pharma a remis à INRAE Transfert un plan de développement commercial.

La licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant seulement des sommes forfaitaires à la date de signature du contrat et du contrat de recherche de décembre 2020 mentionné ci-dessous, étant précisé que ces montants sont peu significatifs. En cas d'exploitation, aucun autre paiement forfaitaire ou redevances d'exploitation directe ou indirecte ne sont dus, hormis ceux déjà prévus par le contrat signé entre l'INRA, l'INRA Transfert et la Société le 15 décembre 2014 (cf. 4.1.1.2 ci-dessus)

Contrat de recherche – INRAE et Université de Paris

La société Maat Pharma a signé un contrat de recherche avec INRAE et Université de Paris visant à fixer les modalités et conditions de la collaboration.

C'est un contrat de recherche tripartite auquel MaaT Pharma contribuera à hauteur de 212 665 € des frais engagés par INRAE et Université de Paris, dont

- 120 665 € HT sera payé à Université de Paris ;
- 92 000 € HT sera payé à INRAE.

Contrat de sous-licence exclusive sur brevets avec la SATT LUTECH (2018)

La Société a conclu un contrat de sous-licence exclusive mondiale, avec droit de sous-sous-licence, sur certains brevets (MP10) avec la SATT LUTECH en date du 10 avril 2018.

La sous-licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant une somme forfaitaire à la date d'entrée en vigueur du contrat, des paiements forfaitaires échelonnés prévus aux étapes clefs du développement pour un total de 265 K€. En cas de commercialisation, MaaT Pharma versera également des redevances variables en fonction du chiffre d'affaires. Des minimas garantis seront appliqués. A date, les développements conduits par MaaT Pharma en utilisation du brevet sont au stade précoce.

Contrats de construction et de services avec Skyepharma (2022)

Début février 2022, la Société a conclu un accord de partenariat avec Skyepharma pour augmenter sa capacité de production cGMP et ainsi soutenir le développement clinique puis commercial de ses deux candidats médicaments les plus avancés (MaaT013 et MaaT033) et accélérer son activité R&D et de développement clinique sur les produits de nouvelle génération (MaaT03x). La société s'engage à verser une somme forfaitaire au titre de la construction des bâtiments et des services afférents d'un montant total de 625 K€, dont 250 K€ versés en septembre 2021, 250 K€ versé en février 2022 et 125 K€ versé en novembre 2022. Ce nouveau site de production, entièrement dédié à la fabrication de biothérapies issues du microbiote devrait être opérationnel courant 2023.

Les Parties exploiteront ce site de fabrication dans le cadre d'un deuxième accord qui a été signé en juin 2022. La Société contribuera partiellement au financement de la construction du bâtiment et des équipements de production génériques d'un montant de 750 K€ qui a été versé en décembre 2022 et 1 000 K€ qui sera versé avant fin 2023. En outre, la Société s'est engagée à payer une indemnité semestrielle, couvrant la mise à disposition des locaux et prestations de services associées (notamment la responsabilité pharmaceutique), dont le montant sera déterminé et versé au terme de la construction

de l'usine selon le coût définitif de construction financé par Skyepharma. L'accord final prendra fin automatiquement sept ans après la date de mise en service du bâtiment et pourra être prolongé sous réserve d'un accord mutuel des deux parties sur les conditions de ce renouvellement.

4.1.3 Engagements en matière de crédit-bail

Le 18 janvier 2021, la société Maat Pharma a conclu un accord-cadre avec la société BNP PARIBAS 3 STEP IT définissant les conditions d'une opération de location avec option d'achat. Le montant de la ligne annuelle prévisionnelle est de 375 000 €, sur une durée de 48 mois (terme trimestrielle, à échoir).
Au 31 décembre 2022, quatre contrats ont été signés :

- En mars 2021, dont les critères sont les suivants :
  - Loyer trimestriel HT : 4 785,54 €
  - Prix de l'option d'achat : 675,35 €
  - Nombre de périodes : 16 trimestres, soit 48 mois
  - Période : du 01/04/2021 au 31/03/2025
- En août 2021, dont les critères sont les suivants :
  - Loyer trimestriel HT : 2 500,61 €
  - Prix de l'option d'achat : 351,43 €
  - Nombre de périodes : 16 trimestres, soit 48 mois
  - Période : du 01/07/2021 au 30/06/2025
- En décembre 2021, dont les critères sont les suivants :
  - Loyer trimestriel HT : 3 174,47 €
  - Prix de l'option d'achat : 446,66 €
  - Nombre de périodes : 16 trimestres, soit 48 mois
  - Période : du 01/10/2021 au 30/09/2025
- En janvier 2022, dont les critères sont les suivants :
  - Loyer trimestriel HT : 4 903,77 €
  - Prix de l'option d'achat : 685,07 €
  - Nombre de périodes : 16 trimestres, soit 48 mois
  - Période : du 01/01/2022 au 31/12/2025

4.1.4 Les autres engagements donnés

Type	Bien donné en garantie	Financement lié	Capital restant dû au 31/12/2022
Nantissement	Fonds de commerce	Emprunt BNP pour 120 k€	90 781
Nantissement	Fonds de commerce	Emprunt BNP pour 500 k€	156 771
Nantissement	Nantissement du compte à terme (1)	Emprunt CIC pour 500 k€	128 534
Nantissement	Nantissement du compte à terme (2)	Emprunt BNP, CIC et CERA 4 050 k€	3 432 654

(1) Compte à terme souscrit au cours de l'exercice 2021, voir 2.2.3.

(2) Compte à terme souscrit au cours de l'exercice 2022, voir 2.2.3.

4.1.5 Les engagements reçus

Type	Bien donné en garantie	Financement lié	Capital restant dû au 31/12/2022
Garantie BPI France	Garantie à hauteur de 50 % du capital, des intérêts et frais accessoires	Emprunt BNP, CIC et CERA 4 050 k€	3 432 654

4.2 Divers

4.2.1 Honoraires des commissaires aux comptes

Au titre de la mission de contrôle légal des comptes	72 K€
Au titre des conseils et prestations de services autres que la certification des comptes	2 K€
Honoraires totaux	**74 K€**

4.2.2 Effectif moyen

	31/12/2022	31/12/2021
Effectif moyen	43	33

4.2.3 Déficits fiscaux

Au 31 décembre 2022, le montant des déficits fiscaux reportables s'établit à 57 874 423 €.

4.2.4 Rémunération brute versée aux mandataires sociaux

Au titre de l'exercice 2022, le montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux s'élève à 379 291 €.

4.2.5 Transactions avec les parties liées

Les transactions avec les parties liées correspondent :

- D'une part, à des transactions avec un des actionnaires, Biocodex dont les relations contractuelles sont décrites en *4.1.2.3.* Depuis 2018, la même personne remplit la fonction de Président du Conseil d'administration de Biocodex et Maat Pharma.
- D'autre part, au contrat du dirigeant prévoyant une indemnité de fin de contrat, sauf en cas de départ avec cause ou de démission pour motif valable, ainsi qu'une période de non-concurrence de 12 mois à compter de la date de cessation de ses fonctions, contre versement d'une indemnité. Si cette dernière clause peut être levée, une indemnité minimum de 3 mois reste due.

18.1.2 Changement de date de référence comptable

Néant.

18.2 AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES HISTORIQUES

Se référer à la section 18.1.1 qui comprend les rapports des commissaires aux comptes.

18.3 INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

Non applicable.

18.4 POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court ou moyen terme, compte tenu du stade de développement de la Société, afin de mobiliser les ressources disponibles au financement de son plan de développement.

Au titre des trois derniers exercices clos, la Société n'a pas procédé à des distributions de dividendes.

18.5 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date du Document d'enregistrement, il n'existe pas de procédure administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure en cours ou menace de procédure dont la Société a connaissance, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des douze derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

18.6 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE DE L'EMETTEUR

Les changements significatifs de la situation financière de la Société ont été décrits au Chapitre 7, en sections 7.1.2 et 7.2.2 notamment.

18.7 AUTRES INFORMATIONS DE GESTION

18.7.1 Rappel des dividendes distribués

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court ou moyen terme, compte tenu du stade de développement de la Société, afin de mobiliser les ressources disponibles au financement de son plan de développement.

Au titre des trois derniers exercices clos, la Société n'a pas procédé à des distributions de dividendes.

18.7.2 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

	2018	2019	2020	2021	2022
Résultat net	- 4.647.525	- 5.130.311	-5.251.334	-8.236.097	-13.371.536

19 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 CAPITAL SOCIAL

19.1.1 Capital social actuel

Au 1er mars 2023, le capital de la Société s'élève à 1.153.548,20 euros divisé en 11.535.482 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,10 euro chacune, intégralement libérées.
L'évolution du nombre d'actions au cours de la période couverte par les informations financières historiques figurant dans le présent Document d'enregistrement universel a été la suivante :

Date de réalisation définitive	Nature des opérations	Nombre d'actions émises	Nombre cumulé d'actions en circulation	Capital social émis	Prime d'émission ou d'apport ou réserves	Valeur nominale par action / ADP	Capital social après opération (euros)
Capital social au 31 décembre 2019			**578.440**			**0,50 euro**	**289.220,50 euros**
16 janvier 2020	- Augmentation de capital par création et l'émission de 310.559 actions de préférence dites de catégorie P3 (les « **Actions P3** ») - Conversion de 7.050.000 obligations convertibles en 221.139 Actions P3	531.698	1.110.139	265.849 euros	17.784.150,78 euros (dont 6.939.430,50 euros liés à la conversion des obligations converties en Actions P3)	0,50 euro	555.069,50 euros
6 novembre 2020	- Augmentation de capital par création et l'émission de 207.508 Actions P3	207.508	1.317.647	103.754 euros	7.246.179,36 euros	0,50 euro	658.823,50 euros
14 octobre 2021	- Augmentation de capital par exercice de 41.283 bons de souscription d'actions de préférence de catégorie P dits « BSA Investisseurs 2014 » et 41.283 bons de souscription d'actions de préférence de catégorie P dits « BSA Investisseurs 2015 »	25.017	1.342.664	12.508,50 euros	N/A (souscription à la valeur nominale)	0,50 euro	671.332 euros
14 octobre 2021	- Division de la valeur nominale des actions par 5	N/A (multiplication par 5 du nombre d'actions en circulation)	6.713.320	N/A	N/A	0,10 euro	671.332 euros

5 novembre 2021	- Augmentation de capital par création et émission de 2.333.333 actions ordinaires dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la négociation sur le marché réglementé d'Euronext Paris	2.333.333	9.046.653	233.333,30 euros	31.266.662,20 euros	0,10 euro	904.665,30 euros
5 novembre 2021	- Conversion des (i) 730.075 actions de préférence de catégorie « P » en 730.075 actions ordinaires, (ii) 1.254.930 actions de préférence de catégorie « P2 » en 1.496.651 actions ordinaires et (iii) 3.696.030 actions de préférence de catégorie « P3 » en 3.922.436 actions ordinaires	468.127	9.514.780	46.812,70 euros	N/A (prélèvement de la somme de 46.812,70 euros sur le compte de prime d'émission de la Société)	0,10 euro	951.478 euros
9 décembre 2021	- Augmentation de capital à la suite de la mise en œuvre de l'option de surallocation dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la négociation sur le marché réglementé d'Euronext Paris	314.055	9.828.835	31.405,50 euros	4.208.337 euros	0,10 euro	982.883,50 euros
14 décembre 2021	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'acquisition définitive de 54.970 actions ordinaires attribuées gratuitement	54.970	9.883.805	5.497 euros	N/A (prélèvement de la somme de 5.497 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	988.380,50 euros
Capital social au 31 décembre 2021			**9.883.805**			**0,10 euro**	**988.380,50 euros**

19 janvier 2022	- Augmentation de capital par émission de 2.500 actions ordinaires à la suite de l'exercice de 500 bons de souscription d'actions ordinaires	2.500	9.886.305	250 euros	11.645 euros	0,10 euro	988.630,50 euros
17 mars 2022	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'acquisition définitive de 2.560 actions ordinaires attribuées gratuitement	2.560	9.888.865	256 euros	N/A (prélèvement de la somme de 256 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	988.886,50 euros
29 juin 2022	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'exercice de 204 options de souscription d'actions donnant droit à 1.020 actions ordinaires	1.020	9.889.885	102 euros	7.123,68 euros	0,10 euro	988.988,50 euros
27 septembre 2022	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'exercice de 629 options de souscription d'actions donnant droit à 3.145 actions ordinaires	3.145	9 893 030	314,50 euros	21.964,68 euros	0,10 euro	989 303,00 €
17 novembre 2022	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'acquisition définitive de 1.283 actions ordinaires attribuées gratuitement	1.283	9 894 313	128,30 euros	N/A (prélèvement de la somme de 128,30 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	989 431,30 €
14 décembre 2022	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'acquisition définitive de 44.940 actions ordinaires attribuées gratuitement	44.940	9 939 253	4.494,00 euros	N/A (prélèvement de la somme de 4.494,00 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	993.925,30 euros
Capital social au 31 décembre 2022			**9.883.805**			**0,10 euro**	**993.925,30 euros**

16 février 2023	- Augmentation de capital à la suite de la constatation de l'acquisition définitive de 7.486 actions ordinaires attribuées gratuitement	7.486	9 946 739	748,60 euros	N/A (prélèvement de la somme de 748,60 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	994.673,90 euros
22 février 2023	- Augmentation de capital par création et émission de 1.585.000 actions ordinaires dans le cadre de la mise en œuvre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes	1.585.000	11.531.739	158.500 euros	12.521.500	0,10 euro	1.153.173,90 euros
1er mars 2023	- Augmentation de capital à la suite de l'acquisition définitive de 3.743 actions ordinaires attribuées gratuitement	3.743	11.535.482	374,30 euros	N/A (prélèvement de la somme de 374,30 euros sur le poste de réserves de la Société)	0,10 euro	1.153.548,20 euros
Capital social au 1er mars 2023			**11.535.482**			**0,10 euro**	**1.153.548,20 euros**

19.1.2 Capital social autorisé

L'assemblée générale mixte des actionnaires s'est réunie le 14 octobre 2021 puis le 3 mars 2022 et le 31 mai 2022 aux fins de délibérer sur les délégations financières décrites ci-dessous. L'ensemble de ces délégations a été adopté, à l'exception de la vingt-deuxième (22e) résolution de l'assemblée générale mixte du 31 mai 2022 concernant la délégation à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions de la Société au profit des salariés adhérant à un plan d'épargne entreprise.

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou d'autres valeurs mobilières donnant accès au capital social de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (11e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	25% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le conseil d'administration (1)	à la discrétion du conseil d'administration	-
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou d'autres valeurs mobilières, sans droit de souscription préférentiel de souscription des actionnaires, au moyen d'une offre au public autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (12e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	150% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le conseil d'administration (1)	Se référer au (2)	Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 3 novembre 2021 – Augmentation de capital de 31.499.995,50 euros par émission de 2.333.333 actions ordinaires
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'augmenter le capital social via l'émission d'actions ordinaires et/ou d'autres valeurs mobilières, sans droit de souscription préférentiel des actionnaires, par voie d'offre au public visée à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (13e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	dans la limite de 20% du capital social par période de 12 mois (1)	Se référer au (3)	-
Délégation de compétence à donner au conseil d'administration pour émettre des actions ordinaires et/ou d'autres valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (18e résolution de l'AGM du 31 mai 2022)	18 mois	150% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le conseil d'administration (1)	Se référer au (4)	Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 16 février 2023 – Augmentation de capital de 12.680.000 euros par émission de 1.585.000 actions ordinaires
Autorisation du conseil d'administration afin d'accroître le nombre de valeurs mobilières devant être émis dans le cadre d'une augmentation de capital réalisée en vertu des délégations visées aux 11e à 14e résolutions, avec ou sans droit de souscription préférentiel des actionnaires (15e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	Dans la limite de 15% de l'émission initiale (1)	Même prix que l'émission initiale	Utilisation faite par le Directeur Général le 3 décembre 2021 sur délégation accordée par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 3 novembre 2021 – Augmentation de capital de 4.239.742,50 euros par émission de 314.055 actions ordinaires
Autorisation au Conseil d'Administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite annuelle de 10 % du capital social et dans	26 mois (sauf pour les douzième et treizième résolutions	Dans la limite de 10 % du capital social	Se référer au (5)	-

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice
les limites prévues par l'assemblée générale (16e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	pour lesquelles la présente délégation est valable pour une durée de dix-huit (18) mois)			
Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu des 11e, 12e, 13e, 15e, 25e et 26e résolutions de l'AGM du 14 octobre 2021et de la 18e résolution de l'AGM du 31 mai 2022 (19e résolution de l'AGM du 31 mai 2022)	-	150% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le conseil d'administration	-	-
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'augmenter le capital social par capitalisation de primes, réserves, profits ou autres sommes pouvant être capitalisées (18e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	10% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration (1)	-	-
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'octroyer des actions gratuites existantes et/ou à émettre de la Société à tout ou partie des salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés du groupe, conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce avec suppression automatique du droit préférentiel de souscription des actionnaires (19e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	38 mois	dans la limite de 10% du capital social (6)	-	Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 17 mars 2022 (attribution gratuite de 29.500 actions ordinaires), lors de sa réunion du 29 juin 2022 (attribution gratuite de 82.400 actions ordinaires) et lors de sa réunion du 14 décembre 2022 (attribution gratuite de 38.667 actions ordinaires)
Délégation de compétence au conseil d'administration afin d'émettre des bons de souscription d'actions, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, au profit (i) des administrateurs de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) des membres indépendants de tout comité que le conseil d'administration de la Société a établi ou établira et (iii) de toute personne physique ou morale liée directement ou indirectement à la Société ou à l'une de ses filiales via un accord de consultant ou assimilé (20e résolution de l'AGM du 31 mai 2022)	18 mois	dans la limite de 10% du capital social (6)	Les BSA éventuellement attribués aux personnes des catégories visées ci-contre seront attribués à des conditions de marché, tant en ce qui concerne leur	Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 29 juin 2022 (attribution de 52.000 bons de souscription d'actions ordinaires, dont 44.000 ont été souscrits) Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 17 novembre 2022 (attribution de

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice
			prix d'émission que leur prix d'exercice – Se référer au (7)	8.000 bons de souscription d'actions ordinaires)
Délégation de compétence au conseil d'administration afin de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société, conformément aux dispositions des articles L. 225-177 et suivants du code de commerce, à tout ou partie des salariés et/ou mandataires sociaux de la Société ou des sociétés du Groupe conformément aux dispositions de l'article L.225-180 et suivants du Code de commerce (21e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	38 mois	dans la limite de 10% du capital social (6)	Se référer au (8)	Utilisation faite par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 29 juin 2022 (attribution gratuite de 27.200 options de souscription ou d'achat d'actions ordinaires) et lors de sa réunion du 14 décembre 2022 (attribution gratuite de 13.333 options de souscription ou d'achat d'actions ordinaires)
Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu des 19e et 21e résolutions de l'AGM du 14 octobre 2021 et de la 20e résolution de l'AGM du 31 mai 2022 (21e résolution de l'AGM du 31 mai 2022)	-	10% du capital social de la Société au jour de l'usage par le conseil d'administration de la délégation concernée	-	-
Délégation à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions de la Société au profit des salariés adhérant au plan d'épargne groupe (22e résolution de l'AGM du 31 mai 2022)	18 mois	3% du capital social	déterminé par le conseil d'administration, étant toutefois précisé que le prix sera fixé conformément aux dispositions de l'article L. 3332-19 du Code du travail	Cette délégation a été rejetée par l'AGM du 31 mai 2022
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital dans le cadre d'une opération de fusion-absorption, scission ou apport partiel d'actifs décidée par le conseil d'administration vertu de la délégation visée à la 24ième résolution (25e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)	26 mois	Dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée (1)	-	-
Délégation à donner au Conseil d'Administration pour augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 10% du capital en vue de	26 mois	Dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant	-	-

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice
rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, durée de la délégation (26e résolution de l'AGM du 14 octobre 2021)		à la date de l'opération considérée (1)		
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (1ère résolution de l'AGM du 3 mars 2022)	18 mois	10 % du capital social de la Société au jour de l'usage de la délégation par le conseil d'administration	-	
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions acquises dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (2e résolution de l'AGM du 3 mars 2022)	18 mois	10 % du capital social de la Société au jour de l'usage de la délégation par le conseil d'administration par périodes de 24 mois	dans la limite maximale de 20 euros par action	

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé des augmentations de capital par l'assemblée générale est fixé à 150% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le conseil d'administration.

(2) Le prix d'émission des actions et des valeurs mobilières, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation, a été fixé par le Conseil d'Administration conformément au résultat de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordres », telle que développée par les usages professionnels.

(3) Le prix d'émission des actions sera déterminé par le Conseil d'Administration conformément aux dispositions des articles L. 225-136-1°, L.22-10-52 et R.22-10-32 du Code de commerce (c'est-à-dire, au jour de l'assemblée, au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %).

(4) Le prix d'émission des actions émises en vertu de la présente délégation sera déterminé par le Conseil d'Administration et sera au moins égal, au choix du Conseil d'administration, (i) soit au cours de clôture de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris lors de la dernière séance de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%, (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris lors des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%, (iii) soit au cours moyen pondéré de l'action de la société le jour précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, (iv) soit à la moyenne de 5 cours consécutifs côtés de l'action choisis parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20%, en tenant compte, le cas échéant, de la date de jouissance éventuelle et étant précisé que le prix d'émission des titres donnant accès au capital, éventuellement émis en vertu de la présente délégation, devra être tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée du montant susceptible d'être perçu par cette dernière lors de l'exercice ou de la conversion de ces titres, est, pour chaque action émise suite à l'émission de ces titres, au moins égale au montant minimum susvisé, étant enfin précisé que

le jour de fixation du prix pourra s'entendre, au choix du conseil d'administration notamment de la date de décision de l'émission des actions ordinaires par émission directe ou par émission à la suite de l'exercice ou de la conversion de valeurs mobilières.

Il est par ailleurs précisé que pour la mise en œuvre de ladite délégation, le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ordinaires et autres valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre en vertu de l'article L. 228-91 du Code de commerce sera supprimé au profit d'une ou plusieurs personne(s) faisant partie d'une ou plusieurs des catégories de personnes suivantes :

i. personne(s) physique(s) ou morale(s), en ce compris des sociétés, trusts, fonds d'investissement ou autres véhicules de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord industriel, commercial, de licence, de recherche ou d'un partenariat avec la Société ; et/ou
ii. société(s), institution(s) ou entité(s) quelle que soit leur forme, française(s) ou étrangère(s), exerçant une part significative de leur activité dans ces secteurs ou dans le domaine cosmétique ou chimique ou des dispositifs médicaux ou de la recherche dans ces domaines ou ayant conclu un accord industriel, commercial, de licence, de recherche ou d'un partenariat avec la Société ; et/ou
iii. tout établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement français ou étranger ou membre d'un syndicat bancaire de placement ou toute société ou tout fonds d'investissement s'engageant à souscrire à toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire ; et/ou
iv. prestataire(s) de services d'investissements français ou étranger(s), ou tout établissement étranger(s) ayant un statut équivalent, susceptible(s) de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.

(5) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes. Le prix d'émission des actions ordinaires pouvant être émises dans le cadre desdites délégations de compétence post-introduction en bourse sera fixé par le conseil d'administration et devra être au moins égal :

- soit au cours moyen pondéré de l'action de la Société le jour précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 15 %,
- soit à la moyenne de 5 cours consécutifs côtés de l'action de la Société choisis parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 15 %.

(6) Ces plafonds ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital est fixé à 10% du capital social à la date d'attribution.

(7) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'Administration au jour de l'émission dudit BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera au moins égal au prix de clôture d'une action ordinaire de la Société admise aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris à la date de l'émission, éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%.

(8) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le Conseil d'Administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et la présente résolution, sans pouvoir être inférieur au prix de clôture d'une action ordinaire de la Société admise aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris, éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, à la date de l'émission.

19.1.3 Actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.4 Actions détenues par l'émetteur lui-même

L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société s'est réunie le 3 mars 2022, aux fins d'adopter les délégations financières décrites au sein de la section 19.1.2 ci-avant et, notamment, d'autoriser le Conseil d'Administration à acheter, en une ou plusieurs fois, aux époques qu'il fixera, les actions de la Société et ce, dans les conditions prévues aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et par les dispositions du règlement général de l'AMF. Cette autorisation a été consentie pour une période de 18 mois.

Les actions pourront être acquises, sur décision du Conseil d'Administration, en vue de :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, agissant de manière indépendante, conforme à la pratique de marché admise par l'AMF ;
- honorer des obligations liées à des plans d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ainsi que de réaliser toutes opérations de couverture afférentes à ces opérations dans les conditions et conformément aux dispositions prévues par les lois et règlements applicables ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ainsi que de réaliser toutes opérations de couverture afférentes à ces opérations dans les conditions et conformément aux dispositions prévues par les lois et règlements applicables ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, de fusion, de scission ou d'apport ;
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans les termes indiqués au sein de la deuxième résolution adoptée par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 3 mars 2022 ; ou
- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Le prix unitaire maximal d'achat par action (hors frais et commissions) a été fixé à vingt (20) euros, avec un plafond global de cinq cent mille (500.000) euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de cette autorisation.

Le nombre maximum d'actions pouvant être achetées en vertu de cette autorisation ne pourra, à aucun moment, excéder 10% du montant du capital social à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement aux présentes, étant précisé que lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Au 31 décembre 2022, la Société détenait 12.507 de ses actions, rachetées dans le cadre du contrat de liquidité conclu entre la Société et Kepler Cheuvreux en date du 22 mars 2022. Pour la mise en œuvre du

contrat, la Société a affecté au compte de liquidité la somme initiale de 200 000 euros. Ce contrat de liquidité a été établi conformément aux dispositions prévues par le cadre juridique européen et français en vigueur et notamment les dispositions du règlement général de l'AMF.

Contrat de liquidité

En mars 2022, la Société a annoncé la mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation de ses propres actions admises aux négociations sur Euronext Paris.

La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale, a été faite conformément au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2021-01 du 22 juin 2021, applicable à compter du 1er juillet 2021.

Pour la mise en œuvre du contrat, la Société a affecté au compte de liquidité la somme initiale de 200 000 euros.

L'exécution du contrat de liquidité pourrait être suspendue dans les conditions visées à l'article 5 de la décision AMF n° 2021-01 du 22 juin 2021.

Le contrat de liquidité a été mis en œuvre dès le 22 mars 2022 et pourra être résilié :

- à tout moment par MaaT Pharma sans préavis ; ou
- à tout moment par Kepler Cheuvreux moyennant le respect d'un préavis de trente (30) jours calendaires ; ou
- sans préavis et sans formalité si les actions sont transférées sur un autre marché boursier.

19.1.5 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

La Société a émis les valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital :

19.1.5.1 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	**BSPCE 2014**	**BSPCE 2015**	**BSPCE 2016**	**BSPCE 2017**
Date d'Assemblée	19 décembre 2014 9 janvier 2020	24 juillet 2015 9 janvier 2020	22 mars 2016 9 janvier 2020	31 mars 2017 9 janvier 2020
Date de décisions du Conseil d'Administration	12 mars 2015 16 juin 2016	9 février 2016	16 juin 2016 22 septembre 2016 2 février 2017 18 mai 2017 21 septembre 2017	21 septembre 2017 27 septembre 2018
Bénéficiaires	Salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés	Salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés	Salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés	Salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés
Nombre total de BSPCE souscrits	1.430	5.577	4.000	2.560
Nombre total de BSPCE	500	1.501	1.190	400

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	**BSPCE 2014**	**BSPCE 2015**	**BSPCE 2016**	**BSPCE 2017**
caducs				
Nombre total de BSPCE restant à exercer au 28 février 2023	930	4.076	2.810	2.160
Bénéficiaires				
Salariés & consultants	1.430 (*dont 500 caducs*)	321	3.860 (*dont 1.190 caducs*)	1.700 (*dont 400 caducs*)
Mandataires sociaux	-	M. Hervé Affagard : 3.755 M. Pierre Bélichard (*caducs*) : 1.501	M. Hervé Affagard : 140	M. Hervé Affagard : 860
Prix par action souscrite sur exercice des BSPCE	2,558 euros (pour l'émission de 930 BSPCE 2014 attribués à la suite de la décision du 12 mars 2015) 5,578 euros (pour l'émission de 500 BSPCE 2014 attribués à la suite de la décision du 16 juin 2016, et devenus caducs)	4,758 euros	5,578 euros	5,578 euros
Nombre de titres exerçables au 28 février 2023 et modalités d'exercice (1)	930	4.076	2.810	2.160
Date d'expiration	31 décembre 2025	31 décembre 2025	31 décembre 2025	31 décembre 2025

(1) Termes et conditions des BSPCE 2014, BSPCE 2015, BSPCE 2016 et BSPCE 2017

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire cinq actions ordinaires dans les conditions énoncées ci-après.

Les BSPCE sont exerçables sous réserve du respect des conditions suivantes :

- l'attributaire devra toujours être salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice desdits BSPCE ;
- il ne devra pas avoir fait part de sa volonté de démissionner, ou ne devra pas être sous le coup d'une procédure de licenciement pour faute grave ou lourde, ou sous le coup d'une révocation pour les mêmes motifs ;
- il devra justifier d'une ancienneté au sein de la Société d'au moins 1 an à la date d'exercice desdits BSPCE.

Sous réserve du respect des conditions énoncées ci-avant, les BSPCE deviendront exerçables par leurs titulaires :

- à hauteur de 40% à l'issue d'une période 2 ans à compter de leur présence au sein de la Société ;
- pour le solde (les 60% restants), il deviendra exerçable à raison de 1/24ème par mois à compter de la date du deuxième anniversaire de leur présence au sein de la Société.

Les BSPCE devront être exercés le 31 décembre 2025 au plus tard, à défaut, ils seront immédiatement et automatiquement caducs, sans autre formalité.

Ils sont par ailleurs exerçables en totalité dans l'hypothèse de la réalisation d'un des cas suivants :

(i) transfert définitif de la totalité des actions de la Société (une « **Vente** ») avant le 30 juin 2023 pour un prix par action représentant un multiple supérieur ou égal à une fois et demi (1,5) le prix unitaire des actions de préférence de catégorie P (les « **Actions P** ») dont l'émission avait été décidée aux termes de la troisième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 19 décembre 2014 (lesdites Actions P ayant été intégralement converties en actions ordinaires dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris), soit un montant minimum de 3,836 euros par action ;

(ii) versement aux actionnaires d'un dividende (ou tout autre mécanisme similaire donnant lieu à un versement en numéraire aux actionnaires) (une « **Distribution** »), suite à la cession avant le 30 juin 2023 d'un ou plusieurs actifs de la Société, d'un montant par action représentant un multiple supérieur ou égal à une fois et demi (1,5) le prix unitaire des Actions P dont l'émission avait été décidée aux termes de la troisième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 19 décembre 2014 (lesdites Actions P ayant été intégralement converties en actions ordinaires dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris), soit un montant minimum de 3,836 euros par action.

Les BSPCE qui n'auraient pas été exercés au plus tard à la date de réalisation d'une Vente ou d'une Distribution seraient immédiatement et automatiquement caducs, sans autre formalité.

Les BSPCE sont devenus exerçables en totalité nonobstant toute autre condition notamment de présence, à la date d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris, soit le 8 novembre 2021, sans devenir caducs à défaut d'exercice à cette date.

19.1.5.2 Bons de souscription d'actions (BSA)

Bons de souscription d'actions (BSA)	**BSA 2014**	**BSA 2015**	**BSA 2016**	**BSA 2017**	**BSA 2020**	**BSA 2022**	
Date d'Assemblée	19 décembre 2014	24 juillet 2015	22 mars 2016	31 mars 2017	9 janvier 2020	31 mai 2022	
Date de décisions du Conseil d'Administration	12 mars 2015 9 février 2016 9 janvier 2020	9 février 2016 9 janvier 2020	21 septembre 2017 9 janvier 2020	27 septembre 2018 9 janvier 2020	10 décembre 2020	29 juin 2022	17 novembre 2022
Bénéficiaires	- titulaires d'un mandat de direction, d'administration ou membre de tout autre organe de surveillance ou de contrôle ou de comité d'études ou exerçant les fonctions de censeur au sein de la Société, autres que les dirigeants sociaux soumis au régime fiscal des salariés ; ou - participant de manière significative au développement scientifique ou économique de la Société au moment de l'usage de la délégation ; ou - dirigeants ou associés des sociétés prestataires de				- membres du conseil d'administration ou de tout comité établi par ce dernier autres que les salariés ou mandataires sociaux ; ou - personnes liées à la Société ou	- administrateurs de la Société ou de l'une de ses filiales selon la date d'attribution des BSA ; - membres indépendants de tout comité que le Conseil d'Administration	- administrateurs de la Société ou de l'une de ses filiales selon la date d'attribution des BSA ; - membres indépendants de tout comité que le Conseil d'Administration

Bons de souscription d'actions (BSA)	**BSA 2014**	**BSA 2015**	**BSA 2016**	**BSA 2017**	**BSA 2020**	**BSA 2022**	
	services de la Société ayant conclu une convention de prestations de service avec cette dernière en vigueur au moment de la délégation.				toute filiale par un contrat de consultant ou de service au moment de l'attribution	de la Société a établi ou établira ; et - toute personne physique ou morale liée directement ou indirectement à la Société ou à l'une de ses filiales via un accord de consultant ou assimilé	de la Société a établi ou établira ; et - toute personne physique ou morale liée directement ou indirectement à la Société ou à l'une de ses filiales via un accord de consultant ou assimilé
Nombre total de BSA souscrits	6.042	1.961	1.000	4.960	28.501	44.000	8.000
Nombre total de BSA caducs	-	-	-	-	-	-	-
Nombre total de BSA restant à exercer au 28 février 2023	5.542	1.961	1.000	4.960	28.501	44.000	8.000
Bénéficiaires							
Salariés & Consultants	6.042	1.210	1.000	4.960	20.501	29.000	
Mandataires sociaux	-	M. Julien Samson : 751	-	-	M. Claude Bertrand : 8.000	M. Claude Bertrand : 5.000 M. Jean Volatier : 5.000 Mme Dorothée Burkel : 5.000	
Prix d'émission	1,28 euros (pour l'émission de 3.750 BSA attribués à la suite de la décision du 12 mars 2015) 2,38 euros (pour l'émission de 2.292 BSA attribués à la suite de la décision du 9 février 2016)	2,38 euros	2,79 euros	2,79 euros	3,23 euros	1,37 euros	1,37 euros
Prix par action souscrite sur exercice des	2,558 euros (pour	4,758 euros	5,578 euros	5,578 euros	7,084 euros	11,20 euros	11,20 euros

Bons de souscription d'actions (BSA)	**BSA 2014**	**BSA 2015**	**BSA 2016**	**BSA 2017**	**BSA 2020**	**BSA 2022**	
BSA	l'exercice de 3.750 BSA attribués à la suite de la décision du 12 mars 2015) 4,758 euros (pour l'exercice de 3.750 BSA attribués à la suite de la décision du 12 mars 2015)						
Nombre de titres exerçables au 28 février 2023 et modalités d'exercice	5.542 (1)	1.961 (1)	1.000 (1)	4.960 (1)	21.368 (2)	0 (3)	0 (3)
Date d'expiration	31 décembre 2025	31 décembre 2025	31 décembre 2025	31 décembre 2025	10 décembre 2030	29 juin 2032	17 novembre 2032

(1) Termes et conditions des BSA 2014, BSA 2015, BSA 2016 et BSA 2017 (les « **BSA PC** »)

Chaque BSA PC donne à son titulaire le droit de souscrire cinq actions ordinaires dans les conditions énoncées ci-après.

Les BSA PC sont exerçables à condition que le bénéficiaire concerné justifie (i) de l'exercice au sein de la Société d'une des fonctions mentionnées ci-dessus pour une durée égale ou supérieure à 3 ans, et (ii) de la détention des BSA PC considérés depuis au moins 1 an.

Sous réserve du respect des conditions énoncées ci-avant, les BSA PC deviendront exerçables par leurs titulaires à hauteur de 40% à l'issue d'un délai de 2 ans à compter de leur attribution par le Conseil d'administration de la Société.

Le solde (les 60% restants) deviendra exerçable à raison de 1/24ème par mois à compter de la date du deuxième anniversaire d'attribution des BSA PC.

Les BSA PC devront être exercés le 31 décembre 2025 au plus tard, à défaut, ils seront immédiatement et automatiquement caducs, sans autre formalité.

Ils sont par ailleurs exerçables en totalité dans l'hypothèse de la réalisation d'un des cas suivants :

(i) transfert définitif de la totalité des actions de la Société (une « **Vente** ») avant le 30 juin 2023 pour un prix par action représentant un multiple supérieur ou égal à une fois et demi (1,5) le prix unitaire des Actions P dont l'émission avait été décidée aux termes de la troisième résolution de l'Assemblée Générale

Mixte du 19 décembre 2014 (lesdites Actions P ayant été intégralement converties en actions ordinaires dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris), soit un montant minimum de 3,836 euros par action ;

(ii) versement aux actionnaires d'un dividende (ou tout autre mécanisme similaire donnant lieu à un versement en numéraire aux actionnaires) (une « **Distribution** »), suite à la cession avant le 30 juin 2023 d'un ou plusieurs actifs de la Société, d'un montant par action représentant un multiple supérieur ou égal à une fois et demi (1,5) le prix unitaire des Actions P dont l'émission avait été décidée aux termes de la troisième résolution de l' Assemblée Générale Mixte du 19 décembre 2014 (lesdites Actions P ayant été intégralement converties en actions ordinaires dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris), soit un montant minimum de 3,836 euros par action.

Les BSA PC qui n'auraient pas été exercés au plus tard à la date de réalisation d'une Vente ou d'une Distribution seraient immédiatement et automatiquement caducs, sans autre formalité.

Les BSA PC sont devenus exerçables en totalité nonobstant toute autre condition notamment de présence, à la date d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé Euronext Paris, soit le 8 novembre 2021, sans devenir caducs à défaut d'exercice à cette date.

Le 14 décembre 2021, un bénéficiaire a exercé 500 BSA 2014 et souscrit 2.500 actions ordinaires au prix unitaire de 4,758 euros par action.

(2) Termes et conditions des BSA 2020

Chaque BSA 2020 donne à son titulaire le droit de souscrire cinq actions ordinaires dans les conditions énoncées ci-après.

Les BSA 2020 sont exerçables en une ou plusieurs seule fois, sous réserve que le bénéficiaire concerné justifie de son lien effectif avec la Société lors de l'exercice, en qualité de membre du Conseil d'Administration ou de tout comité du Conseil d'Administration ou de consultant ou prestataires de présence.

Les BSA 2020 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA 2020 seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la première date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA 2020 seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution ;
- le solde deviendra exerçable à raison de 1/36ème par mois sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à compter de la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution.

Par exception à ce qui précède, en cas de vente ou de fusion de la Société à un prix par action égal ou supérieur à 7,084 euros, et sous réserve que la condition de présence soit remplie à la date de survenance dudit événement, tous les BSA 2020 deviendront pleinement exerçables par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit événement.

(3) Termes et conditions des BSA 2022

Chaque BSA 2022 donne à son titulaire le droit de souscrire une action ordinaire dans les conditions énoncées ci-après.

Les BSA 2022 sont exerçables en une ou plusieurs seule fois, sous réserve que le bénéficiaire concerné justifie de son lien effectif avec la Société lors de l'exercice, en qualité de membre du Conseil

d'Administration ou de tout comité du Conseil d'Administration ou de consultant ou prestataires de présence.

Les BSA 2022 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA 2022 seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la première date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA 2022 seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution ;
- le solde deviendra exerçable à la troisième date anniversaire des décisions d'attribution sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à compter de la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution.

Par exception à ce qui précède, en cas de (i) fusion de la Société, (ii) cession ou toute autre forme de transfert par un ou plusieurs actionnaires de la Société à une ou plusieurs personne(s) agissant de concert d'un nombre d'actions ayant pour effet de conférer à cette personne le contrôle de la Société, le terme "contrôle" étant entendu au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, (iii) dépôt d'une offre publique d'achat sur les titres émis par la Société (notamment une offre publique d'achat, d'échange ou mixte), pendant la période d'ouverture de l'offre publique d'achat ou (iv) à l'issue de cette offre publique d'achat (chacun de ces évènements constituant un « **Evènement de Liquidité** »), et sous réserve que la condition de présence soit remplie à la date de survenance dudit Evènement de Liquidité, le Conseil d'Administration, à sa seule discrétion et à tout moment, pourra décider que tous les BSA 2022 deviendront pleinement exerçables par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit Evènement de Liquidité.

19.1.5.3 Actions gratuites (AGA)

Attributions gratuites d'actions	**AGA 2020**	**AGA 2021**		**AGA 2022***		
Date d'Assemblée	9 janvier 2020	9 janvier 2020	9 janvier 2020	14 octobre 2021	14 octobre 2021	14 octobre 2021
Date de décisions du Conseil d'Administration	10 décembre 2020	16 mars 2021	29 septembre 2021	17 mars 2022	29 juin 2022	14 décembre 2022
Bénéficiaires	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement ou	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement ou	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement ou	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement ou	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement ou	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique dont la Société détiendrait, directement

	indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées	indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées	indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées	indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées	indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées	ou indirectement, au moins 10 % du capital ou des droits de vote à la date d'attribution des actions concernées
Nombre total d'AGA attribuées	164.935	7.700	3.850	29.500	82.400	38.667
Nombre total d'AGA caduques	20.070	2.570-	-	4.250-	4.000-	-
Nombre total d'AGA acquises au 28 février 2023	111.139	2.560	1.283	-	-	-
Dates d'acquisition des AGA	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 10 décembre 2021 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 10 décembre 2022 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le 10 décembre 2022 à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois.	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 16 mars 2022 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 16 mars 2023 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le 16 mars 2023 à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois.	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 29 septembre 2022 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 29 septembre 2023 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le 29 septembre 2023 à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois.	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 17 mars 2023 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 17 mars 2024 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis au 17 mars 2025.	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 29 juin 2023 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 29 juin 2024 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis au 29 juin 2025.	- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 14 décembre 2023 ; - un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au 14 décembre 2024 ; et - le solde des AGA sera définitivement acquis au 14 décembre 2025.
Date de fin de période de conservation	10 décembre 2023 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2020 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 10 décembre 2022.	16 mars 2024 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2021 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 16 mars 2023.	29 septembre 2024 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2021 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 29 septembre 2023.	17 mars 2025 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2022 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 17 mars 2024.	29 juin 2025 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2022 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 29 juin 2024.	14 décembre 2025 Par exception, en cas de réalisation d'un évènement décrit au dernier paragraphe des termes et conditions des AGA 2022 ci-dessous, la période de conservation prendra fin le 14 décembre 2024.

Bénéficiaires						
Salariés	86.185	7.700	3.850	29.500	56.000	38.667
Dirigeants	M. Hervé Affagard : 78.750	-	-		26.400	-

***** *Les attributions gratuites d'actions sur l'exercice 2022 ont été effectuées tardivement en récompense de la réussite de l'IPO sur la base des plans existant prévoyant une acquisition des actions gratuites en fonction d'une condition de présence uniquement. La Société prévoit d'inclure un critère de performance dans les plans d'attribution gratuite d'actions établis à partir de l'exercice 2023. A la date du Document d'enregistrement universel, ce critère de performance n'a pas encore été arrêté par le conseil d'administration de la Société.*

Termes et conditions des AGA 2020 et des AGA 2021 (les « **AGA** »)

Période d'acquisition

Les AGA seront définitivement attribuées aux bénéficiaires dans les conditions et proportions suivantes :

- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA,
- un tiers (1/3) des AGA sera définitivement acquis au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA, et
- le reste des AGA sera définitivement acquis à la fin de chaque mois civil suivant le deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois,

sous réserve de la présence effective du bénéficiaire en qualité de salarié ou mandataire social au sein de la Société à la fin de la période susmentionnée concernée (la « **Période d'Acquisition** »).

Par exception à ce qui précède, en cas de vente ou fusion de la Société à un prix par action égal ou supérieur à 7,084 euros, et sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la date de survenance dudit événement, toutes les AGA allouées seront entièrement acquises par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit événement (ou, si l'événement se produit avant la première (1ère) date anniversaire de la date d'attribution, toutes les AGA allouées seront entièrement acquises à cette date).

Période de conservation

Pour les AGA dont la Période d'Acquisition est inférieure à trois (3) ans, les bénéficiaires auront l'obligation de conserver ces AGA pendant une période égale à la différence entre trois (3) ans (calculée à partir de la date d'attribution desdites AGA) et la durée de la Période d'Acquisition concernée.

Par exception à ce qui précède, en cas de vente ou fusion de la Société à un prix par action égal ou supérieur à 7,084 euros, la période de conservation susmentionnée cessera de s'appliquer immédiatement avant la réalisation dudit évènement (ou, si l'évènement se produit avant le deuxième (2e) anniversaire de la date d'attribution, la période de conservation cessera de s'appliquer à cette date).

Termes et conditions des AGA 2022 (les « **AGA 2022** »)

Période d'acquisition

Les AGA 2022 seront définitivement attribuées aux bénéficiaires dans les conditions et proportions suivantes :

- un tiers (1/3) des AGA 2022 sera définitivement acquis au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA 2022,
- un tiers (1/3) des AGA 2022 sera définitivement acquis au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA 2022, et
- le reste des AGA 2022 sera définitivement acquis au troisième (3ème) anniversaire de la date d'attribution desdites AGA 2022,

sous réserve de la présence effective du bénéficiaire en qualité de salarié ou mandataire social au sein de la Société à la fin de la période susmentionnée concernée (la « **Période d'Acquisition** »).

Par exception à ce qui précède, en cas de (i) fusion de la Société, (ii) cession ou toute autre forme de transfert par un ou plusieurs actionnaires de la Société à une ou plusieurs personne(s) agissant de concert d'un nombre d'Actions ayant pour effet de conférer à cette personne le contrôle de la Société (le terme " contrôle " étant entendu au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce), (iii) dépôt d'une offre publique d'achat sur les titres émis par la Société (notamment une offre publique d'achat, une offre publique d'échange ou une offre mixte), pendant la période d'ouverture de l'offre publique d'achat ou (iv) lors du règlement de cette offre publique d'achat (un « **Evènement** »), et sous réserve que la condition de présence susmentionnée soit remplie à la date de survenance dudit événement, le Conseil d'Administration pourra, à sa seule discrétion et à tout moment, décider que la totalité des AGA 2022 deviendront entièrement acquises par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit événement (ou, si l'événement survient avant la première (1ère) date anniversaire de la Date d'Attribution, la totalité des AGA 2022 deviendront entièrement acquises à cette date)

Période de conservation

Pour les AGA 2022 dont la Période d'Acquisition est inférieure à trois (3) ans, les bénéficiaires auront l'obligation de conserver ces AGA pendant une période égale à la différence entre trois (3) ans (calculée à partir de la date d'attribution desdites AGA) et la durée de la Période d'Acquisition concernée.

Par exception à ce qui précède, en cas de réalisation d'un Evènement, le Conseil d'Administration pourra, à sa seule discrétion et à tout moment, décider que la période de conservation susmentionnée cessera de s'appliquer immédiatement avant la réalisation dudit évènement (ou, si l'évènement se produit avant le deuxième (2e) anniversaire de la date d'attribution, la période de conservation cessera de s'appliquer à cette date).

19.1.5.4 Options de souscription ou d'achat d'actions

Options de souscription ou d'achat d'actions	**SO 2020**	**SO 2022**	
Date d'Assemblée	9 janvier 2020	14 octobre 2021	14 octobre 2021
Date de décisions du Conseil d'Administration	10 décembre 2020	29 juin 2022	14 décembre 2022
Bénéficiaires	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique liés à la Société au sens de l'article L.225-180, I du Code de commerce	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique liés à la Société au sens de l'article L.225-180, I du Code de commerce	Personnel salarié de la Société ou de certaines catégories d'entre eux ou de ses mandataires sociaux ou membres du personnel salarié des sociétés ou groupements d'intérêt économique liés à la Société au sens de l'article L.225-180, I du Code de commerce
Nombre total de SO souscrits	14.975 (donnant droit de souscrire à 74.875 actions	27.200	13.333

Options de souscription ou d'achat d'actions	**SO 2020**	**SO 2022**	
	ordinaires)		
Nombre total de SO caduques	1.667	-	-
Nombre total de SO restant à exercer	12.475 (donnant droit de souscrire à 62.375 actions ordinaires)	27.200	13.333
Bénéficiaires			
Salariés & Consultants	7.475 (donnant droit de souscrire à 37.375 actions ordinaires)	14.000	13.333
Dirigeants	M. Hervé Affagard : 7.500 (donnant droit de souscrire à 37.500 actions ordinaires)	13.200	-
Prix d'exercice	7,084 euros	11,20 euros	9 euros
Nombre de titres exerçables au 28 février 2023 et modalités d'exercice (5)	9.346 (donnant droit de souscrire à 46.730 actions ordinaires) (5)	- (6)	- (6)
Date d'expiration	10 décembre 2030	29 juin 2032	14 décembre 2032

(5) Termes et conditions des SO 2020

Chaque SO donne à son titulaire le droit de souscrire cinq actions ordinaires dans les conditions énoncées ci-après.

Les SO seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des SO deviendra exerçable au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdits SO,
- un tiers (1/3) des SO deviendra exerçable au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO, et
- le reste des SO deviendra exerçable à la fin de chaque mois civil suivant le deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO à raison de 1/36ème par mois le dernier jour de chaque mois,

sous réserve de la présence effective du bénéficiaire en qualité de salarié ou mandataire social au sein de la Société ou des sociétés ou groupements d'intérêt économique liés à la Société au sens de l'article L.225-180, I du Code de commerce à la fin de la période susmentionnée concernée.

Par exception à ce qui précède, en cas de vente ou fusion de la Société à un prix par action égal ou supérieur au prix d'exercice des SO (tel qu'ajusté le cas échéant en cas d'opérations sur le capital de la Société conformément aux dispositions légales applicables), et sous réserve que la condition de présence soit remplie à la date de survenance dudit événement, tous les SO pourront être pleinement exercés par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit événement.

Le 14 juin 2022, un bénéficiaire a exercé 204 SO et souscrit 1.020 actions ordinaires au prix unitaire de 7,084 euros par action. Le 27 septembre 2022, le Conseil d'Administration a par ailleurs constaté l'exercice de 629 SO et la souscription consécutive de 3.145 actions ordinaires par un bénéficiaire au prix unitaire 7,084 euros par action.

(6) Termes et conditions des SO 2022

Chaque SO donne à son titulaire le droit de souscrire une action ordinaire dans les conditions énoncées ci-après.

Les SO seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des SO deviendra exerçable au premier (1er) anniversaire de la date d'attribution desdits SO,
- un tiers (1/3) des SO deviendra exerçable au deuxième (2ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO, et
- le reste des SO deviendra exerçable au troisième (3ème) anniversaire de la date d'attribution desdits SO,

sous réserve de la présence effective du bénéficiaire en qualité de salarié ou mandataire social au sein de la Société ou des sociétés ou groupements d'intérêt économique liés à la Société au sens de l'article L.225-180, I du Code de commerce à la fin de la période susmentionnée concernée.

Par exception à ce qui précède, en cas de (i) fusion de la Société, (ii) cession ou toute autre forme de transfert par un ou plusieurs actionnaires de la Société à une ou plusieurs personne(s) agissant de concert d'un nombre d'actions ayant pour effet de conférer à cette personne le contrôle de la Société, le terme "contrôle" étant entendu au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, (iii) dépôt d'une offre publique d'achat sur les titres émis par la Société (notamment une offre publique d'achat, d'échange ou mixte), pendant la période d'ouverture de l'offre publique d'achat ou (iv) à l'issue de cette offre publique d'achat (chacun de ces évènements constituant un « **Evènement de Liquidité** »), et sous réserve que la condition de présence soit remplie à la date de survenance dudit Evènement de Liquidité, le Conseil d'Administration, à sa seule discrétion et à tout moment, pourra décider que tous les SO 2022 deviendront pleinement exerçables par anticipation, immédiatement avant la réalisation dudit Evènement de Liquidité.

19.1.6 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

Voir la section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel.

19.1.7 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

19.1.8 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les informations concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, prévues par l'article L. 22-10-11 du Code de commerce concernent les éléments énumérés ci-dessous.

19.1.8.1 Structure du capital de la Société

La structure du capital de la Société est décrite à la section 16.1 du présent Document d'enregistrement universel.

19.1.8.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Sans objet.

19.1.8.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce

Les participations directes ou indirectes dans le capital dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 (déclaration de franchissement de seuils) et L. 233-12 du Code de commerce sont décrites à la section 16.1 du présent Document d'enregistrement universel.

19.1.8.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ces derniers

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

19.1.8.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

19.1.8.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Sans objet.

19.1.8.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'Administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi et à la règlementation en vigueur.

19.1.8.8 Pouvoirs du Conseil d'Administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions

Les renseignements sur les délégations de compétence figurent au paragraphe 1.1.1 du présent Document d'enregistrement universel.

19.1.8.9 Accords conclus par la Société susceptibles d'être modifiés ou de prendre fin en cas de changement de contrôle de la Société (sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts)

La Société n'a pas conclu d'accord pouvant prendre fin en cas de changement de contrôle de la Société.

19.1.8.10 Certains termes et conditions des valeurs mobilières donnant accès au capital comportent également des stipulations tenant à une accélération de la période d'indisponibilité en cas de changement de contrôle de la Société (se référer au paragraphe 19.1.5 du présent Document d'enregistrement universel).Accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'Administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange

En dehors des indemnités de départ dont pourrait bénéficier le Directeur Général telles que décrites au paragraphe 13.1.1.2du présent Document d'enregistrement universel, il n'existe pas d'accord prévoyant quelconque indemnité de départ pour les membres du conseil d'administration.

Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique. Pendant la période d'acquisition des actions attribuées gratuitement, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les salariés bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions.

19.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

19.2.1 Objet social

La Société a pour objet, en France et à l'étranger, directement ou indirectement, pour son compte ou le compte de tiers, seule ou avec des tiers :

- toute activité relative au domaine médical et notamment en matière de modulation du microbiote intestinal humain par bactériothérapie fécale, y compris les activités de recherche et développement, de la sélection et évaluation de projets scientifiques, de la prestation de conseils et formations, de la fabrication et commercialisation de médicaments, de produits biologiques et chimiques, de dispositifs médicaux et de kits de diagnostics ;
- l'étude, l'obtention, l'achat, la cession, l'échange, l'exploitation, la concession de tous brevets, licences, marques concernant ces activités ;

et plus généralement :

- la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance, la prise à bail l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers et toutes opérations économiques, juridiques, financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à cet objet social ou à tous objets similaires, complémentaires ou connexes, et ce, par le fait de la participation de la Société, par tous moyens, à toutes entreprises, sociétés ou entités économiques pouvant se rattacher a l'objet principal ou secondaire de la Société, le tout par voie, notamment, de création de sociétés nouvelles, fusion, acquisition, partenariat, alliance, association, apport en commandite simple ou par action, prise en location-gérance, souscription ou rachat de bons ou titres, acquisition de droits sociaux, participation à tous groupements d'intérêt économique.

L'objet social figure à l'article 2 des statuts de la Société.

19.2.2 Stipulations statutaires ou autres relatives aux organes d'administration et de direction

Composition du Conseil d'Administration

La société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois à dix-huit administrateurs.

Les administrateurs sont nommés par l'assemblée générale des actionnaires, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblés générales ordinaires.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

La durée des fonctions des administrateurs nommés au cours de la vie sociale est d'une (1) année. Elle expire à l'issue de l'assemblée qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les administrateurs peuvent être révoqués, à tout moment et sans juste motif, par l'assemblée générale des actionnaires, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil d'Administration.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil d'Administration.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil d'Administration sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonctions doivent convoquer immédiatement l'assemblée ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil d'Administration.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat correspond à un emploi effectif. Il ne perd pas le bénéfice de ce contrat de travail. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Présidence du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration élit, parmi ses membres, un président, personne physique, dont il détermine la rémunération, dans les conditions prévues par la loi. Le président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. II est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment. Toute disposition contraire est réputée non écrite.

Nul ne peut être nommé Président s'il a atteint l'âge de 65 ans. Si le Président en exercice atteint cet âge au cours d'un exercice social, ses fonctions prennent fin de plein droit à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes de cet exercice.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. II veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure d'accomplir leur mission.

Réunion du Conseil d'administration

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige, sur convocation par le président des administrateurs au siège social ou lieu indiqué dans la convocation. La convocation est faite par tous moyens, six jours à l'avance : elle peut aussi intervenir verbalement et sans délai si tous les administrateurs et les censeurs en sont d'accord.

Le Conseil d'Administration pourra également prendre des décisions par consultation écrite des administrateurs dans les conditions prévues par la loi.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, le quart au moins des membres du Conseil d'Administration peut demander au président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé. Le directeur général ou un administrateur peuvent également demander au président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé. Le président est lié par les demandes qui lui sont ainsi adressées.

II est tenu un registre de présence ; un procès-verbal est établi après chaque réunion. Le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Sauf pour ce qui est du choix d'exercice de la direction générale, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés. La voix du président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les administrateurs ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le président du Conseil d'Administration.

Pouvoirs du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la société et veille à leur mise en œuvre, conformément à son intérêt social, en prenant en considération les enjeux sociaux et environnementaux de son activité. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Direction Générale

La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, par une personne physique, nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de directeur général.

Sur proposition du directeur général, le Conseil d'Administration peut nommer un ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le directeur général, avec le titre de directeur général délégué. Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut excéder cinq.

Le directeur général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. II en est de même, sur proposition du directeur général, des directeurs généraux délégués. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'Administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau directeur général.

Le Conseil d'Administration détermine la rémunération du directeur général et des directeurs généraux délégués, dans les conditions prévues par la loi.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. II exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi et les présents statuts attribuent expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

II représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

En accord avec le directeur général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

19.2.3 Droits, privilèges, restrictions et obligations attachés aux actions (articles 29 à 31 et 33 des statuts)

Les actions souscrites en numéraire doivent être obligatoirement libérées du quart au moins de leur valeur nominale lors de la souscription et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois, sur appel du Conseil d'Administration et dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'augmentation de capital est devenue définitive.

A défaut pour l'actionnaire de libérer les sommes exigibles sur le montant des actions souscrites par lui, aux époques fixées par le Conseil d'Administration, ces sommes portent intérêt de plein droit, en faveur de la Société, au taux légal défini à l'article L. 313-2 du Code monétaire et financier, à compter de l'expiration du mois qui suit la date de leur exigibilité et sans qu'il soit besoin d'une demande en justice ou d'une mise en demeure. En outre, les actions sur lesquelles les versements exigibles n'ont pas été effectués à l'expiration d'un délai de trente jours à compter de la mise en demeure restée sans effet adressée à l'actionnaire défaillant cessent de donner droit à l'admission aux assemblées générales et au vote à ces assemblées et sont déduites pour le calcul du quorum. Le droit aux dividendes et le droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital attachés à ces actions sont suspendus. Ces droits sont recouvrés après le paiement des sommes dues en capital et intérêts. L'actionnaire peut alors demander le versement des dividendes non prescrits et exercer le droit préférentiel de souscription si le délai fixé pour l'exercice de ce droit n'est pas expiré.

Le capital doit être intégralement libéré avant toute émission d'actions nouvelles à libérer en numéraire.

Les actions sont nominatives ou, sous réserve des dispositions légales et règlementaires en vigueur, au porteur, selon le choix de l'actionnaire.

Les actions émises donnent lieu à une inscription en comptes individuels ouverts par la Société ou tout intermédiaire habilité, au nom de chaque actionnaire et tenus dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires.

En vue de l'identification des propriétaires des titres au porteur, la société pourra, dans les conditions prévues par les dispositions légales et règlementaires en vigueur, demander, à tout moment, les informations concernant les propriétaires de ses actions et des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires.

Les titres inscrits en compte se transmettent par virement de compte à compte.

Les actions de numéraire sont librement négociables à compter de la réalisation de l'augmentation de capital. Les actions d'apport sont librement négociables dès la réalisation de l'augmentation de capital, c'est-à-dire à la date de l'assemblée ou de la réunion du Conseil d'Administration, agissant sur délégation, ayant approuvé les apports, en cas d'apport en nature au cours de la vie sociale.

Le transfert de propriété résulte de leur inscription au compte de l'acheteur, à la date et dans les conditions définies par la loi et, le cas échéant, la réglementation applicable.

Sous réserve, des dispositions prévues par la loi, les actions sont librement cessibles.

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales dans les conditions légales et statutaires.

Les actionnaires ne sont responsables que jusqu'à concurrence du montant nominal des actions qu'ils possèdent, au-delà, tout appel de fonds est interdit.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux Statuts de la Société et aux décisions de l'assemblée générale. Les héritiers, créanciers, ayants droit, ou autres représentants d'un actionnaire, ne peuvent requérir l'apposition des scellés sur les biens et valeurs de la Société, ni en demander le partage

ou la licitation, ni s'immiscer dans les actes de son administration, ils doivent, pour l'exercice de leurs droits, s'en reporter aux inventaires sociaux et aux décisions de l'assemblée générale.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou en conséquence d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou autre opération sociale, les propriétaires de titres isolés ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente de titres nécessaires.

Toutefois, la Société pourra, en cas d'échanges de titres consécutifs à une opération de fusion ou de scission, de réduction de capital, de regroupement ou de division et de conversion obligatoire de titres au porteur en titres nominatifs, soit des distributions de titres imputées sur les réserves ou liées à une réduction de capital, soit des distributions ou attributions d'actions gratuites, sur simple décision du Conseil d'administration, vendre les titres dont les ayants droit n'ont pas demandé la délivrance, à la condition d'avoir procédé, deux ans au moins à l'avance, aux formalités de publicité prévues par la réglementation.

A dater de cette vente, les titres anciens ou les anciens droits aux distributions ou attributions sont, en tant que de besoin, annulés et leurs titulaires ne peuvent plus prétendre qu'à la répartition en numéraire du produit net de la vente des titres non réclamés.

19.2.4 Dispositifs de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

19.2.5 Franchissements de seuils statutaires

Les statuts de la Société instaurent des seuils statutaires, au surplus des seuils légaux instaurés par l'article L. 233-7 du Code de commerce. Ainsi, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui viendrait à détenir ou cesser de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote, sera tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus.
La Société n'a par ailleurs reçu aucune déclaration de franchissement de seuil statuaire depuis l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

20 CONTRATS IMPORTANTS

20.1 CONTRATS DE LICENCE ET DE COLLABORATION CONCLUS PAR MAAT PHARMA

La Société a conclu différentes licences ainsi que des contrats de collaboration qui comportent le droit pour la Société d'exploiter les résultats y afférents.

20.1.1 Convention de R&D avec licence avec l'INRA et INRA Transfert (2014)

La Société a conclu une convention de recherche et de développement avec licence avec l'Institut National de la Recherche Agronomique (« **INRA** ») et INRA Transfert, signé le 15 décembre 2014 et ayant fait l'objet de cinq avenants.

Ce contrat a pour objet un programme de recherche entre la Société et l'INRA (à travers les unités MICALIS et MGP) portant sur la préparation et le stockage d'échantillons intestinaux humains conditionnés pour la microbiothérapie, et prévoit que les résultats de l'étude ainsi que les brevets sur ces résultats seront détenus conjointement par l'INRA et la Société à hauteur de 50%. La durée de cette collaboration a été étendue jusqu'au 8 juillet 2023.

Ce contrat prévoit également l'octroi à la Société d'une licence exclusive d'exploitation mondiale, avec droit de sous-licence, sur (i) certain savoir-faire antérieur spécifique de l'INRA dans le domaine du transfert de microbiote fécal et/ou (ii) les résultats de l'étude objet de la convention et/ou (iii) les brevets qui seraient déposés sur ces résultats, et ce dans le domaine du transfert de microbiote visant à restaurer le microbiote intestinal de patients et les aspects thérapeutiques du transfert de microbiote fécal. Cette licence porte également sur certains perfectionnements apportés par l'INRA audit savoir-faire ou aux résultats indépendamment de la Société et en dehors de l'étude, aux mêmes conditions financières. La licence restera en vigueur aussi longtemps que les brevets resteront en vigueur ou que les résultats ou le savoir-faire resteront secrets.

En contrepartie de cette licence exclusive, le contrat prévoit différents paiements forfaitaires d'une somme totale de 1.5 million d'euros en cas de l'atteintes des *milestones* liés au développement et à la mise sur le marché du premier produit (à ce stade MaaT013), et des redevances en cas d'exploitation directe ou indirecte des produits objets de la licence.

Dans le cadre de l'exécution de ce contrat, des demandes de brevets ont été enregistrées aux noms de la Société et l'INRA et intégrées par voie d'avenant au contrat.

20.1.2 Contrat de sous-licence exclusive sur brevets avec la SATT LUTECH (2018)

La Société a conclu un contrat de sous-licence exclusive mondiale, avec droit de sous-sous-licence, sur certains brevets (MP10) avec la SATT LUTECH en date du 10 avril 2018. Il prendra fin, pays par pays, à l'expiration du dernier des brevets objets de la sous-licence.

La sous-licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant une somme forfaitaire à la date d'entrée en vigueur du contrat, des paiements forfaitaires échelonnés prévus aux étapes clefs du développement pour un total de 265 K€. En cas de commercialisation, MaaT Pharma versera également des redevances variables en fonction du chiffre d'affaires. Des minimas garantis seront appliqués. A date, les développements conduits par MaaT Pharma en utilisation du brevet sont au stade précoce.

20.1.3 Contrats de licence avec l'INRAE, l'Université de Paris et l'APHP et de collaboration avec l'INRAE et l'Université de Paris (2020)

La Société a conclu un contrat de licence exclusive mondiale, avec droit de sous-licence, sur certains brevets avec l'INRAE Transfert, agissant au nom et pour le compte de l'Université de Paris et de l'INRAE, et l'APHP, en date du 24 avril 2020. Il prendra fin, pays par pays, à l'expiration du dernier des brevets objets de la licence.

La licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant seulement des sommes forfaitaires à la date de signature du contrat et du contrat de recherche de décembre 2020 mentionné ci-dessous, étant précisé que ces montants sont peu significatifs. En cas d'exploitation, aucun autre paiement forfaitaire ou redevances d'exploitation directe ou indirecte sont dus, hormis ceux déjà prévus par le contrat signé entre l'INRA, l'INRA Transfert et la Société le 15 décembre 2014 (cf. sous-section 20.1.1 ci-dessus).

En parallèle, la Société a conclu le 15 décembre 2020 un accord de collaboration de recherche ou de maturation avec l'INRAE et l'Université de Paris avec pour objet de caractériser des produits fécaux afin d'éradiquer le portage intestinal de *Clostridioides difficile* et de bactéries émergentes hautement résistantes aux antibiotiques. Les résultats issus de la collaboration (y compris les inventions ou améliorations, protégeables ou non, découvertes dans le cadre de l'étude et issues de ces résultats) appartiennent quant à eux aux parties en copropriété à parts égales.

Il est d'ores et déjà convenu que la Société bénéficie d'un droit d'exploitation exclusive et mondiale de ces résultats dans le domaine du transfert de microbiote fécal et l'utilisation de microbiote fécal pour la restauration du microbiote intestinal, en particulier sa préparation, son conditionnement, sa conservation, son administration à des fins préventives et/ou thérapeutiques, et sa commercialisation en tant que produit pharmaceutique.

Ainsi, si l'exploitation des résultats est envisagée dans le cadre de l'accord de collaboration de recherche, les parties concluront un contrat d'exploitation définissant les modalités de cette exploitation ou un contrat d'option dans les 6 mois suivant l'échéance du contrat de recherche. En cas de non-réponse dans les délais contractuels ou de renonciation par la Société à l'exploitation des résultats, l'INRAE pourra concéder à des tiers des droits d'exploitation sur ces résultats après avoir informé et obtenu l'accord exprès et préalable de la Société.

Ce contrat de collaboration de recherche a pris fin le 31 décembre 2022.

20.1.4 Contrat de collaboration avec l'UCA et l'INRAE (2018)

La Société a conclu un accord de collaboration avec l'Université Clermont Auvergne (UCA) et l'INRAE le 3 septembre 2018, expirant le 2 septembre 2021. Un avenant à ce contrat a été signé le 17 septembre 2020 afin de poursuivre et terminer les travaux engagés.

Ce contrat a notamment pour objet de définir les modalités de la collaboration entre les parties pour l'exécution du projet de recherche, ayant pour objet de développer un process de culture du microbiote humain permettant de garantir des volumes importants de biomasse produite et une qualité optimale du produit fini (basée sur la diversité microbienne).

Tous les résultats découverts et/ou conçus au titre des travaux de recherche entrepris et intégrés au projet et tous les droits de propriété intellectuelle en découlant seront la propriété conjointe des parties à parts égales. Un accord de copropriété organisant notamment les modalités opérationnelles de dépôt et de partage des frais a été signé le 10 septembre 2021. Dans ce contrat, la Société est désignée comme organisme gestionnaire de la copropriété, notamment pour la gestion et le suivi des éventuels brevets

communs. Chaque copropriétaire peut céder sa quote-part de copropriété sur ceux-ci, sous réserve du respect du droit de préemption dont bénéficie l'autre copropriétaire. Un copropriétaire pourra s'opposer à cette cession à un tiers qui serait un concurrent direct du copropriétaire opposant, s'il démontre que cette cession serait contraire à ses intérêts.

La Société bénéficie d'un droit exclusif d'exploitation industrielle et/ou commerciale, direct et indirect, des résultats obtenus dans le cadre du projet, dans le domaine de l'utilisation thérapeutique du transfert de tout ou partie du microbiote fécal autologue et allogénique. La Société peut utiliser les savoir-faire communs nécessaires à l'exploitation des brevets communs. En contrepartie, la Société s'engage à exploiter ou à entreprendre des développements en vue de l'exploitation des Résultats et à en apporter la justification une fois par an. A défaut d'exploitation, la Société pourrait perdre son exclusivité. En outre, la Société s'engage à verser à l'UCA et l'INRA une rémunération dont la nature et le mode de calcul seront définis en fonction de l'apport intellectuel et financier des parties aux résultats. Dans le cas où l'exploitation de résultats par la Société nécessiterait l'utilisation de connaissances propres de l'UCA et de l'INRA, les parties négocieront les modalités de la concession d'un droit d'exploitation desdites connaissances propres si la Société en fait expressément la demande dans un délai de 2 ans à compter de la fin de l'accord, soit jusqu'au 2 septembre 2023.

Hors du domaine de la Société spécifié ci-dessus, l'UCA et l'INRA ont l'exclusivité des droits d'exploitation des résultats, et peuvent négocier librement avec des tiers tout contrat de licence d'exploitation portant sur ces résultats, sous réserve de payer à la Société une part des redevances perçues au titre de cette exploitation.

20.1.5 Contrat de consortium avec option avec l'APHP, l'INRAE et l'Institut Gustave Roussy (2021)

La Société a conclu un contrat de consortium avec option avec l'APHP, l'INRAE et l'Institut Gustave Roussy en date du 22 juillet 2021 pour la durée du projet de recherche interventionnelle PICASSO (« *OPen-label clinical trIal assessing the tolerance and clinical benefit of feCAl tranSplantation in patientS with melanOma treated with immune checkpoint inhibitors* »). Il prendra fin au plus tard le 31 janvier 2027. Compte tenu de l'intérêt potentiel des résultats issus de cette recherche, la Société et l'APHP ont convenu concomitamment à la signature du contrat de consortium à la réalisation par l'APHP d'une analyse intermédiaire, sous couvert de ladite recherche. Une partie de l'analyse sera réalisée par l'Institut Gustave Roussy et fera l'objet d'un contrat de prestation entre celui-ci et l'APHP. Les modalités relatives à la propriété intellectuelle et à l'exploitation des données cliniques et des résultats sont définies dans le contrat de consortium.

Le contrat de consortium prévoit que chaque partie reste propriétaire de ses connaissances antérieures ou indépendantes de la recherche, et l'ensemble des parties sont copropriétaires des résultats issus de la recherche à parts égales, dont les modalités de gestion seront fixées par accord distinct.

Pendant la recherche et sous 12 mois suivant la remise du rapport de recherche, la Société bénéficie d'une option de licence exclusive et mondiale pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs (sauf si les résultats sont du savoir-faire, auquel cas les droits seront non-exclusifs) et mondiaux sur tous les résultats issus de la recherche, dans le domaine considéré. Un accord d'exploitation distinct devra être signé après exercice de cette option. A l'expiration de cette option, les parties disposent d'un droit non exclusif, irrévocable, et gratuit d'utilisation des Résultats à des fins pédagogiques, académiques, de recherche et de développement, y compris clinique, seules ou en collaboration avec des tiers, sous certaines conditions.

La Société s'est également engagée auprès de l'APHP à fournir les médicaments expérimentaux nécessaires à la réalisation de ce projet de recherche (cf. sous-section 20.2.5).

20.1.6 Contrat de consortium avec Biocodex (2016)

La Société a conclu un contrat de consortium avec la société Biocodex, entré en vigueur le 1er avril 2016 et ayant expiré le 28 février 2020.

Ce contrat avait pour objet le développement d'un procédé industriel ou pré-industriel de production de transplant de microbiote d'origine fécale, ou de consortiums définis de bactéries par voie orale et prenant la forme d'un comprimé ou d'une gélule. Conformément aux termes du contrat, la Société n'ayant finalement pas retenue Biocodex comme partenaire de production, la Société à indemniser Biocodex sur les aspects financiers à hauteur des dépenses engagées au titre du projet soit 311 695€ au cours de l'exercice 2022.

Le contrat organise la propriété des résultats en fonction de la partie ayant généré ces résultats ainsi qu'un accès aux résultats de l'autre partie et à ses connaissances antérieures dans la mesure nécessaire à l'exploitation des résultats à des conditions financières loyales et non discriminatoires.

Le contrat prévoit que la Société a l'exclusivité d'exploitation des résultats communs et du produit issu du projet dans le domaine de la microbiothérapie et notamment le développement de toute solution thérapeutique utilisant soit des écosystèmes complets (autologues ou allogéniques) soit des consortiums définis de bactéries, et ayant pour finalité, via la reconstruction du microbiote, de traiter diverses pathologies pour une durée indéterminée.

Le 13 juillet 2021, les parties ont conclu un règlement de copropriété portant sur les résultats communs issus de ce consortium. Dans ce contrat, la Société est désignée comme organisme gestionnaire de la copropriété, notamment pour la gestion et le suivi des éventuels brevets communs. Chaque copropriétaire peut céder sa quote-part de copropriété sur ceux-ci, sous réserve du respect du droit de préemption dont bénéficie l'autre copropriétaire. Un copropriétaire pourra s'opposer à cette cession à un tiers qui serait un concurrent direct du copropriétaire opposant, s'il démontre que cette cession serait contraire à ses intérêts. Les conditions financières afférentes à ces résultats communs ainsi qu'au produit issu du projet seront déterminées par accord ultérieur.

20.1.7 Contrat de collaboration avec Bioaster (2016)

La Société a conclu un accord de collaboration avec l'Institut de Recherche Technologique Bioaster, entré en vigueur le 16 décembre 2016 et modifié par trois avenants en dates des 25 février 2019, 13 juin 2019 et 10 janvier 2020. La collaboration a expiré le 30 avril 2020.

Ce contrat avait notamment pour objet de définir les modalités de la collaboration entre les parties concernant le projet de recherche intitulé « FAME » relatif au développement de procédés de culture du microbiote intestinal, et ayant pour objectifs principaux le développement d'un procédé de culture.

Tous les résultats découverts et/ou conçus au titre des travaux de recherche entrepris et intégrés au projet et tous les droits de propriété intellectuelle en découlant demeurent la propriété conjointe des parties à parts égales.

20.1.8 Contrat de collaboration avec TECS (2023)

Dans le cadre d'un partenariat avec l'association Tous en Selle contre la SLA (TECS), la Société et TECS ont conclu le 19 janvier 2023 un contrat de collaboration dans le cadre d'une étude clinique observationnelle, promue par TECS et intitulée « Etude comparée du microbiote intestinal de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique et de sujets contrôles apparentés - SLAMICROBIOTE ». La Société apportera son soutien matériel (de l'ordre de 5.000€ H.T.) et intellectuel, en réalisant notamment l'analyse du microbiote fécal des participants via sa plateforme GutPrint et disposera en contrepartie d'un

accès l'intégralité des données collectées à des fins de recherche et développement. La Société dispose également d'une option exclusive pour l'exploitation de la base de données et des résultats qui pourraient en découler.

20.1.9 Contrat de collaboration avec Inserm Transfert (2023)

La Société a conclu un accord de collaboration avec l'Inserm Transfert en date du 21 mars 2023, avec effet rétroactif au 17 octobre 2022. Ce contrat a notamment pour objet de définir les modalités de la collaboration entre les parties concernant un projet de recherche visant à proposer un mécanisme d'action de MaaT013 en GvHD.
Tous les résultats découverts et/ou conçus au titre des travaux de recherche entrepris et intégrés au projet et tous les droits de propriété intellectuelle en découlant demeurent la propriété conjointe des parties à parts égales.

20.2 PRINCIPAUX CONTRATS DE SERVICES RELATIFS AU DEVELOPPEMENT ET A LA FABRICATION DES PRODUITS DE MAAT PHARMA

La Société externalise la gestion de ses essais cliniques relatifs à ses produits en cours de développement à des sociétés du secteur (*Contrat Research Organization* ou CRO) et la gestion de leur fabrication (*Contrat Manufacturing Organization* ou « **CMO** »). Des contrats de CRO/CMO significatifs ont ainsi été conclus en outre avec les sociétés BIOFORTIS, ABL Europe, MEDIPHA, et EVONIK.

20.2.1 Contrat avec BIOFORTIS (2016)

La Société a conclu un contrat cadre de prestations de services avec BIOFORTIS en date du 31 mars 2016 pour une période de 2 ans, renouvelé par périodes successives d'une année par tacite reconduction (sauf dénonciation). Ce contrat a fait l'objet de deux avenants entrés en vigueur les 30 septembre 2017 et 11 juillet 2019.

Le contrat a pour objet de gouverner les relations des parties dans le cadre d'essais cliniques conduits par la Société, et fixe notamment les modalités d'exécution de services de prélèvements, d'analyses biologiques, de gestion des données et d'analyses statistiques, et de services logistiques fournis par BIOFORTIS aux fins de contrôles de qualité.

Tous les documents et informations (données brutes, analyses et/ou résultats) résultant de l'essai clinique concerné par le service de BIOFORTIS sont la propriété exclusive de la Société.

La Société et BIOFORTIS ont signé une lettre d'intention entrée en vigueur le 13 novembre 2019 en vue de la négociation d'une collaboration pour l'établissement d'une chaîne d'approvisionnement standard de soutien de la collecte de selles humaines pour le soutien de la recherche clinique translationnelle de la Société et la commercialisation de produits de l'écosystème thérapeutique intégral du microbiome fécal, sur une base exclusive. Chaque partie peut résilier cette lettre d'intention à tout moment avant la signature d'un premier contrat de collaboration par l'envoi à l'autre partie d'une notification écrite.

20.2.2 Contrat avec ABL Europe (2019)

La Société a conclu un contrat de prestations de services avec la société ABL Europe le 12 février 2019 qui est entré rétroactivement en vigueur le 1er janvier 2019 pour une durée d'un an et a été prorogé par 4 avenants entrés en vigueur respectivement les 1er janvier 2020, 1er juillet 2020, 1er novembre 2020, le 19 décembre 2020. Un 5ème avenant a été signé le 29 septembre 2021 et entrera en vigueur le 1er janvier 2022. Ce cinquième avenant reconduit le contrat jusqu'au 31 décembre 2022. Un 7e avenant a été signé le 22 novembre 2022 afin d'adapter le volume de services et de prolonger le contrat jusqu'au 30 juin 2023.

Le contrat a pour objet de définir les termes et conditions selon lesquels :

- ABL Europe accompagne la Société pour ses activités de développement ainsi que dans la production BPF de lots de médicament expérimentaux ;
- La Société, en tant que promoteur de l'essai clinique relatif aux médicaments expérimentaux (ou dans certains cas, en tant que fournisseur des médicaments expérimentaux, comme c'est le cas dans le consortium Picasso), mandate ABL Europe pour prendre en charge la responsabilité pharmaceutique de l'ensemble des étapes de la fabrication des médicaments expérimentaux, tandis que la Société (ou son partenaire, le cas échéant) assume celle de promoteur des essais cliniques considérés ;
- ABL Europe assure la certification pharmaceutique Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des lots de médicaments expérimentaux utilisés pour les études cliniques et les médicaments préparés selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé pour le compte d'un hôpital donné ;
- La Société utilise son personnel pour la fabrication des médicaments expérimentaux et bénéficie des ressources humaines et matérielles mises en œuvre par ABL Europe sur son site de Lyon pour exécuter ses prestations au profit de la Société.

20.2.3 Contrats avec EVONIK (2017, 2019 et 2021)

La Société, Evonik Nutrition & Care GmbH (« **EVONIK** ») et Biocodex ont signé le 13 février 2017 un contrat de développement d'une formulation et du procédé de fabrication d'une gélule HPMC pelliculée vide (enrobage gastro-résistant) par EVONIK. Ces gélules sont utilisées dans le cadre du développement d'une forme pharmaceutique orale, MaaT033.

Ce contrat a pour objet de définir les caractéristiques attendues des gélules pelliculées et d'organiser le partage de la propriété intellectuelle issues de ces activités de développement. Il était ainsi convenu entre les parties que, d'une part, la Société et Biocodex soient titulaires des droits de propriété intellectuelle relatifs à la composition du pelliculage d'une gélule utilisée pour formulation d'un principe actif constitué d'un composé issu/dérivé de microbiote fécal. D'autre part, aux termes du contrat de développement, EVONIK est titulaire des droits de propriété intellectuelles relatifs (i) à la composition d'une gélule pelliculée pour libération d'actifs autres que le principe actif constitué d'un composé issu/dérivé de microbiote fécal et (ii) au procédé de fabrication permettant d'obtenir une telle gélule pelliculée.

Dès lors, la Société et EVONIK ont signé un accord de fabrication de ces gélules HPMC vides fonctionnalisées par EVONIK, entré en vigueur le 1er juillet 2019.

Le contrat a pour objet de définir les modalités d'étude et de fabrication par EVONIK, pour la Société, de lots techniques et cliniques (en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication IPEC) de gélules HPMC gastro-résistantes vides selon des caractéristiques techniques détaillées dans des bons de commande ponctuels, pour les besoins d'essais cliniques de Phase I et II.
Cet accord devait se terminer fin 2021. En date du 18 aout 2021, la Société et Evonik ont renouvelé cet accord de fabrication à façon de gélules HPMC pour une durée de deux (2) ans. Le périmètre de l'accord a également été étendu afin d'inclure l'approvisionnement pour des essais cliniques de phase III (en plus des phase I et II, déjà visées). Les premiers lots seront produits courant 2022.

Cet accord initial se terminantfin 2021, la Société et Evonik ont signé au cours du 3e trimestre 2021 un nouvel accord d'approvisionnement pour les lots cliniques, en vue de sécuriser l'approvisionnement en gélules HPMC à partir de l'année 2022.

20.2.4 Contrat avec MEDIPHA (2021)

La Société a conclu un contrat de services avec MEDIPHA SANTE (« **MEDIPHA** ») entré en vigueur le 18 janvier 2021 pendant 2 ans (*i.e.*, jusqu'au 17 janvier 2023) et renouvelable automatiquement pour un an sauf s'il y est mis fin par anticipation.

Par ce contrat, la Société désigne MEDIPHA comme « *exploitant* » de son produit MaaT013 au sens de l'article R. 5124-2 du Code de la santé publique, pour les besoins de l'ATU uniquement. Les parties envisagent également d'étendre leur relation à d'autres pays de l'Union Européenne, et la Société informera et désignera MEDIPHA en tant qu'EUQPPC (*Qualified Person For Pharmacovigilance* ou Responsable de pharmacovigilance) dans les Etats Membres de son choix si MEDIPHA l'accepte.

MEDIPHA est notamment responsable de la conformité des demandes d'approvisionnement en produits auprès des grossistes-répartiteurs, de la vente, de l'information médicale, de la pharmacovigilance, des plaintes des patients et celles relatives à la qualité du Produit, de la traçabilité des lots, du rappel des lots, et, le cas échéant, de l'entreposage. En particulier, MEDIPHA est responsable du déroulement de ces activités dans le cadre du Programme d'Accès Précoce en France et tout autre pays de l'UE approuvé par les parties.

La Société reste propriétaire de l'ensemble des communications destinées aux pharmaciens ou tout autre professionnel de santé ou autorité de santé. La Société est également propriétaire de toute information, découvertes, invention, matériel, document, données, ou améliorations résultant des prestations en question.

A compter du lancement du projet, la Société verse mensuellement à MEDIPHA un montant non significatif.

20.2.5 Contrat de fourniture de médicaments avec l'APHP (2021)

La Société a conclu un contrat de fourniture de médicaments expérimentaux avec l'APHP dans le cadre du projet de recherche interventionnelle PICASSO, prenant effet le 22 juillet 2021 jusqu'au 31 janvier 2027. Selon les termes de ce contrat, la Société fournit les produits nécessaires à la réalisation de la recherche et accorde à l'APHP, en qualité de promoteur, un droit temporaire et non-exclusif d'utilisation de ces produits aux fins de la recherche. La Société reste toutefois propriétaire des produits, de tout dérivé s'y rapportant, et de toute information confidentielle associée. Les règles relatives aux publications, communications, à la propriété intellectuelle et à l'exploitation des données cliniques et des résultats sont définies dans le contrat de consortium signé avec l'APHP, l'INRAE et l'Institut Gustave Roussy (cf. sous-section 20.1.5).

20.2.6 Contrat relatif aux essais cliniques de Phase III (« ARES ») avec PRA (2021)

La Société a signé un contrat cadre de prestations de services avec la société Pharmaceutical Research Associates Group B.V. (« **PRA** ») en date du 29 juillet 2021 pour la gestion de ses essais cliniques, en vue de la réalisation de l'étude de Phase III dite « ARES », promue par la Société. Les prestations nécessaires à la mise en place et au suivi de l'étude ARES, notamment les soumissions réglementaires, la gestion des centres cliniques, y compris le monitoring sont décrites et budgétées dans un contrat d'application signé en date du 6 septembre 2021.

20.2.7 Contrats de construction et de services avec Skyepharma (2022)

Début février 2022, la Société a conclu un accord de partenariat avec Skyepharma pour augmenter sa capacité de production cGMP et ainsi soutenir le développement clinique puis commercial de ses deux candidats médicaments les plus avancés (MaaT013 et MaaT033) et accélérer son activité R&D et de développement clinique sur les produits de nouvelle génération (MaaT03x). Ce partenariat permettra de construire l'usine, à ce jour, la plus importante en France entièrement dédiée à la production de thérapies à écosystème complet issues du microbiote, dans le respect des normes cGMP.
Le site sera implanté dans la région lyonnaise (Saint-Quentin-Fallavier) avec une superficie de 1 600m2, qui pourra être portée à 3 000m2 en fonction des besoins de production de MaaT Pharma. L'usine permettra à MaaT Pharma de multiplier par dix sa capacité de production de manière à soutenir le plan clinique et commercial de la Société à horizon 2030.

Un second accord, signé en juin 2022, organise les modalités d'exploitation de ce site de fabrication et notamment les prestations de services apportées par Skyepharma. Aux termes de cet accord, la Société contrôlera et supervisera la R&D ainsi que la production clinique et commerciale de son portefeuille diversifié de candidats-médicaments sous ses différentes formes (formulations pour lavement et gélules orales). En plus de la mise à disposition du bâtiment répondant aux normes qualité en vigueur (cGMP), au bénéfice exclusif de la Société, Skyepharma apportera son expertise en matière de normes de qualité des produits, d'affaires réglementaires, de certification et de production à grande échelle. Dès lors, Skyepharma aura la responsabilité pharmaceutique de l'ensemble des étapes de la fabrication des médicaments expérimentaux puis commerciaux, tandis que la Société (ou son partenaire, le cas échéant) assumera celle de promoteur des essais cliniques considérés. En contrepartie, la Société contribuera partiellement au financement de la construction du bâtiment, des équipements de production génériques et des prestations rendues pendant la période de construction, représentant une utilisation de trésorerie de l'ordre de 2.375.000 €., dont 1.375.000€ ont été verse au 31 décembre 2022 et le solde sera versé avant fin 2023. En outre, la Société s'est engagée à payer une indemnité semestrielle, couvrant la mise à disposition des locaux et prestations de services associées (notamment la responsabilité pharmaceutique), dont le montant sera déterminé et versé au terme de la construction de l'usine selon le cout définitive de construction financé par Skyepharma. L'accord final prendra fin automatiquement sept ans après la date de mise en service du bâtiment et pourra être prolongé sous réserve d'un accord mutuel des deux parties sur les conditions de ce renouvellement.

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 (https://www.maatpharma.com) et sur le site de l'AMF (www.amf-france.org).

Peuvent notamment être consultés au siège social :

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, 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, le cas échéant.

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur. Toute information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également sur le site internet de la Société (https://www.maatpharma.com).

22 TABLES DE CONCORDANCE

22.1 TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier, dans le présent Document d'enregistrement universel, les informations qui constituent le Rapport Financier Annuel en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 22-3 du règlement général de l'AMF.

Rapport Financier Annuel		Document d'enregistrement universel
1.	Attestation du responsable du rapport financier annuel	Chapitre 1
2.	Rapport de gestion	Se référer à la table de concordance du rapport de gestion
3.	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Se référer à la table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise
4.	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Section 18.1
5.	Comptes établis en normes IFRS	Section 18.1
6.	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels établis en normes IFRS	Section 18.1
7.	Comptes annuels	Section 18.1
8.	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	Section 18.1

22.2 TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT DE GESTION

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier, dans le présent Document d'enregistrement universel, les informations qui constituent le Rapport de Gestion en application des articles L. 225-100 et suivants, L. 232-1 II et R. 225-102 et suivants du Code de commerce.

Rapport de gestion		Document d'enregistrement universel
1.	Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Chapitres 5 et 18
2.	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Chapitres 5 et 10
3.	Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	Chapitres 5
4.	Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats ainsi que de la situation financière de la Société, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires	Chapitres 7, 8 et 18
5.	Indications sur les objectifs et la politique concernant la couverture de chaque catégorie principale de transactions et sur l'exposition aux risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie, ce qui inclut l'utilisation des instruments financiers	Chapitre 18
6.	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société / risques technologiques	Chapitre 3
7.	Activité en matière de recherche et développement	Chapitre 5 et Section 7.1
8.	Information sur les délais de paiement des fournisseurs	Chapitre 18

Rapport de gestion		Document d'enregistrement universel
9.	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	N/A
10.	Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	N/A
11.	Participation croisée	N/A
12.	Succursales existantes	N/A
13.	Indicateurs clefs de performance de nature financière et de nature non financière, y compris les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Chapitre 5 et Section 5.5.3
14.	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique	Chapitre 3
15.	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et la présentation des mesures que prend l'entreprise pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas- carbone dans toutes les composantes de son activité	N/A
16.	Procédure de contrôle interne et gestion des risques relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Section 14.6
17.	Déclaration de performance extra-financière	N/A
18.	Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité, incluant les conséquences sur le changement climatique et de l'usage des biens et services produits, ainsi que des engagements sociétaux en faveur du développement durable, de l'économie circulaire, de la lutte contre le gaspillage alimentaire et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités	Chapitre 5
19.	Informations relatives à l'exploitation d'une installation entrant dans le champ d'application de l'article L. 225-102-2 du Code de commerce	N/A
20.	Montant des prêts inter-entreprises	N/A
21.	Plan de vigilance et compte-rendu de mise en œuvre effective	N/A
22.	Rappel des dividendes distribués	Section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**.7
23.	Dépenses non déductibles fiscalement	néant
24.	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Section 18.7
25.	Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	Section 15.3
26.	Identité des principaux actionnaires et détenteurs des droits de vote aux assemblées générales, et modifications intervenues au cours de l'exercice	Chapitre 16
27.	Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Section 16.6
28.	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Sections 16.1 et 16.2 et paragraphe 19.1.4
29.	Ajustement des titres donnant accès au capital	Paragraphe 19.1.5
30.	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Paragraphe 19.1.1
31.	Evolution du titre – Risque de variation de cours	Section 16.5
32.	Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles	N/A

22.3 TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier, dans le présent Document d'enregistrement universel, les informations qui constituent le Rapport sur le gouvernement d'entreprise en application des articles L. 225-37 et suivants du Code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise		Document d'enregistrement universel
I. Informations relatives à la rémunération des organes de direction, d'administration et de surveillance		
Informations visées par l'article L. 22-10-8 du Code de commerce		
1.	Description de la politique de rémunération des mandataires sociaux dans toutes les composantes de la rémunération fixe et variable, du processus de décision suivi pour sa détermination, sa révision et sa mise en œuvre	Paragraphe 13.1.1
Informations visées par l'article L. 22-10-9 du Code de commerce		
2.	Rémunération totale et avantages de toute nature versés par la Société durant l'exercice 2022 ou attribués à raison du mandat au titre de 2022 à chaque mandataire social de la Société, proportion relative de la rémunération fixe et variable, utilisation de la possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable	Paragraphe 13.1.1.3
3.	Mention des engagements de toute nature pris par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci, notamment les engagements de retraite et autres avantages viagers	N/A
4.	Évolution annuelle de la rémunération, des performances de la Société, de la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la société, autres que les dirigeants, et des ratios, au cours des cinq exercices les plus récents au moins	Section 13.2
5.	Explication de la manière dont la rémunération totale respecte la politique de rémunération adoptée, y compris la manière dont elle contribue aux performances à long terme de la société, et de la manière dont les critères de performance ont été appliqués	Paragraphe 13.1.1
6.	Manière dont le vote de la dernière Assemblée générale ordinaire prévu au II de l'article L. 225-100 a été pris en compte	N/A
7.	Écart par rapport à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération et toute dérogation appliquée conformément au deuxième alinéa du III de l'article L. 22-10-8, y compris l'explication de la nature des circonstances exceptionnelles et l'indication des éléments spécifiques auxquels il est dérogé	N/A
8.	Attribution et conservation des options ou des actions gratuites consenties aux dirigeants de la Société	13.1.1.2
II. Informations relatives à la composition et au fonctionnement des organes de direction, d'administration et de surveillance		
Informations visées par les articles L. 225-37-4 et L. 22-10-10 du Code de commerce		
9.	Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice 2022	Paragraphe 12.1.1
10.	Conventions intervenues, directement ou par personne interposée, entre, d'une part, l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10% de la Société, d'autre part, une autre société contrôlée par la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, à l'exception des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales	Section 17.1
11.	Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée générale des actionnaires dans le domaine des augmentations de capital, par application des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 du Code de	Paragraphe 1.1.1

Rapport sur le gouvernement d'entreprise		Document d'enregistrement universel
	commerce, et faisant apparaître l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice 2022	
12.	Indication du choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la Direction générale prévues à l'article L. 225-51-1 du Code de commerce	Section 12.1.2
13.	Composition et conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration	Sections 12.1 et 14.3 Paragraphe 19.2.2
14.	Description de la politique de diversité appliquée aux membres du Conseil d'administration au regard de critères tels que l'âge, le sexe ou les qualifications et l'expérience professionnelle, ainsi qu'une description des objectifs de cette politique, de ses modalités de mise en œuvre et des résultats obtenus au cours de l'exercice écoulé	Paragraphe 12.1.1
15.	Éventuelles limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Directeur général	Paragraphe 14.3.1
16.	Déclaration sur le Code de gouvernement d'entreprise auquel la Société se réfère volontairement et raisons pour lesquelles des dispositions ont été écartées le cas échéant	Section 14.4
17.	Dispositions statutaires concernant la participation des actionnaires aux Assemblées générales (Modalités particulières de la participation des actionnaires à l'Assemblée générale ou les dispositions des statuts qui prévoient ces modalités)	Paragraphe 19.2.3
18.	Description de la procédure mise en place par la Société en application des articles L. 225-39 et L. 22-10-12 et de sa mise en œuvre	Section 17.2
19.	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	Paragraphe 19.1.8
	structure du capital de la Société	19.1.8.1
	restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ou clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce	19.1.8.2
	participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce	19.1.8.3
	liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci	N/A
	mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	N/A
	accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote	N/A
	règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société	19.1.8.7
	pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions	19.1.8.8
	accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts	19.1.8.9
	accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans	N/A

| | cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange | |

23 ANNEXES

Glossaire

Acronymes

AMM	*Autorisation de Mise sur le Marché*
ANC	*Autorité Nationale Compétente*
ANSM	*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*
ATUc	*Autorisations Temporaires d'Utilisation de cohorte*
ATUn	*Autorisations Temporaires d'Utilisation nominative*
BLA	*Biologic License Application ou Demande de Licence Biologique*
BPL	*Bonnes Pratiques de Laboratoires*
CE	*Comités d'Ethique*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use ou Comité des Médicaments à Usage Humain*
CMO	*Contract Manufacturing Organization*
CMS	*U.S. Centers for Medicare & Medicaid*
CRO	*Contract Research Organization*
CTD	*Common Technical Document*
cGMP	*Current Good Manufacturing Practices ou Bonnes pratiques de fabrication actuelles*
EMA	*European Medicines Agency ou Agence Européenne des Médicaments*
ERC	*Essai Randomisé Contrôlé*
EUQPPC	*Qualified Person For Pharmacovigilance ou Responsable de pharmacovigilance*
FDA	*Food and Drugs Administration ou l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux*
GCP	*Good Clinical Practice ou Bonnes pratiques cliniques*
GLP	*Good Laboratory Practice ou Bonnes pratiques de laboratoire*
ICH	*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
IND	*Investigational New Drug*
IRB	*Institutional Review Board*
NDA	*New Drug Application*
PSUR	*Rapports Périodiques de Sécurité*
REMS	*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*

Termes scientifiques

Terme en anglais	Traduction française	Définition
acute	aigu	Maladie aiguë à apparition brusque et évolution rapide (opposé à chronique).
aGVH	maladie aigue du greffon contre l'hôte	La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, d'après son acronyme anglais) est une complication grave de l'allogreffe de cellules souches.
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques	Une allogreffe de cellules souches est un traitement pour un grand nombre de maladies génétiques et de cancers du sang comme la leucémie et le lymphome.
C.difficile : Clostridium difficile	Le clostridium difficile	La bactérie C. difficile fait son apparition lorsque les antibiotiques tuent les bonnes bactéries de vos intestins et permettent à la bactérie C. difficile de se multiplier. Lorsque cette bactérie se multiplie, elle produit des toxines. Ces toxines peuvent endommager les intestins et provoquer une diarrhée. Normalement, l'infection causée par la bactérie C. difficile est bénigne, mais elle peut parfois être grave. Lorsque tel est le cas, la personne peut devoir subir une intervention chirurgicale et, dans les cas extrêmes, la bactérie peut être mortelle. La bactérie C. difficile est la principale cause de diarrhée infectieuse dans les hôpitaux et les foyers de soins de longue durée.
CD : Crohn disease	maladie de Crohn	La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du système digestif (gros intestin), qui évolue par poussées ou crises et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhées, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Fatigue, perte de poids et même dénutrition peuvent survenir si aucun traitement n'est entrepris. Dans certains cas, des symptômes non digestifs, qui touchent la peau, les articulations ou les yeux peuvent être associés à la maladie.
chronic	chronique	Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, avec un retentissement sur la vie quotidienne. Elle peut générer des incapacités, voire des complications graves.
colonic epithelium	épithélium intestinal	L'épithélium intestinal est la couche de cellules qui recouvre les villosités de l'intérieur de l'intestin et qui fait la liaison entre l'intérieur de l'intestin et l'intérieur de l'organisme.
commensal	commensales	La flore commensale est un ensemble complexe de bactéries et protozoaires, se situant sous la couche superficielle de la peau, le microbiote cutané, et sur une grande partie des muqueuses, entretenant des relations de commensalisme. Elle est présente dès la naissance et se régénère rapidement.

dysbiosis	dysbiose	La Dysbiose est un déséquilibre de la biodiversité de notre flore intestinale qui se traduit bien souvent par : une baisse importante du nombre de bactéries présentes dans notre flore intestinale, une augmentation des mauvaises bactéries au détriment des bonnes bactéries, une flore intestinale héritée naturellement pauvre en bonnes bactéries
epithelial barrier	barrière épithéliale	La barrière épithéliale intestinale constitue une barrière biologique complexe entre le contenu de l'intestin et l'organisme. Ses principales fonctions sont d'absorber les nutriments et d'assurer une protection vis-à-vis des agents pathogènes ou toxiques.
epithelial cells	cellules épithéliales	Les cellules épithéliales sont celles qui recouvrent la paroi de tous les organes par lesquels passe l'urine. Elles s'éliminent naturellement. Parfois, elles sont en nombre anormalement élevé, par exemple lorsqu'un calcul abrase cette paroi, mais également en cas d'inflammation due à une infection urinaire.
fatty acids	acides gras	Les acides gras, qui constituent les unités de base des lipides, sont classés en trois familles : saturés, insaturés (certains sont dits « essentiels ») et trans.
gut barrier	barrière intestinale	La barrière muqueuse intestinale, également appelée barrière intestinale, fait référence à la propriété de la muqueuse intestinale qui assure un confinement adéquat du contenu luminal indésirable dans l'intestin tout en préservant la capacité d'absorber les nutriments.
gut ecosystem	écosystème intestinal	L'écosystème rassemble la microflore et la muqueuse intestinales.
gut microbiome	microbiote intestinal	Le microbiote intestinal humain correspond à l'ensemble des micro-organismes qui évoluent le long de notre système digestif.
hemato-oncology	hémato-oncologie	L'onco-hématologie est une spécialité médicale qui se consacre à l'étude, au diagnostic et au traitement des maladies de la moelle osseuse, du sang et du système lymphatique tels que les leucémies, les syndromes myéloprolifératifs, les syndromes lymphoprolifératifs ou les myélomes.
homeostasis	homéostasie	L'homéostasie correspond à la capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quelles que soient les contraintes externes.
IBD : inflammatory bowel disease	MICI : maladies inflammatoires de l'intestin	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, et se caractérisent par des zones d'inflammation chronique de la paroi digestive.
IBS : inflammatory bowel syndrome	syndrome de l'intestin irritable	Le syndrome de l'intestin irritable (SII), ou syndrome du colon irritable (SCI), ou colopathie fonctionnelle, est un trouble du fonctionnement de l'intestin (du côlon ou gros intestin), sans gravité mais responsable d'une gêne importante.

immune checkpoint inhibitors	inhibiteurs de checkpoint immunitaire	Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires désactivent le mécanisme de frein décrit plus haut afin que la cellule cancéreuse puisse être attaquée par les lymphocytes T.
Live biotherapeutics	produits de biothérapie vivants	Une biothérapie est un médicament fabriqué par biotechnologie selon le principe suivant : des gènes spécifiques, qui codent pour la molécule souhaitée, sont insérés dans des cellules. Une fois mises en culture, ces cellules produisent la protéine qui sera ensuite purifiée. Puis un processus très complexe et faisant intervenir de nombreuses étapes de production, permet la fabrication du médicament.
mucus layers	couches de mucus	Le mucus intestinal est un composé acellulaire à l'interface entre l'épithélium et le microbiote dont le rôle clé commence seulement à être révélé. Il représente la première ligne de défense contre les menaces biologiques et chimiques traversant notre tube digestif.
NASH : non-alcoholic steatohepatitis	stéatose hépatique non alcoolique	La NAFLD ou stéatose hépatique non alcoolique (aussi appelée cirrhose non alcoolique) est une pathologie causée par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides.
pathogenic	pathogène	Un agent infectieux est un agent biologique pathogène responsable d'une maladie infectieuse. Les agents infectieux sont majoritairement des micro-organismes, notamment des bactéries et des virus.
Type A meeting	Réunion de Type A	Les réunions de type A, appelées « Type A meetings » en anglais, sont décrites comme des réunions nécessaires pour aider un programme de développement de produit qui serait par ailleurs dans l'impasse ou pour aborder des questions de sécurité importantes. Les discussions concernant une suspension clinique font partie des exemples fournis par la FDA où une réunion de type A est appropriée.
T2D : type 2 diabete	diabète de type 2	Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire par un taux trop élevé de glucose (sucre) dans le sang.
UC : ulcerative colitis	rectocolique hémoragique	La rectocolite hémorragique (ou "RCH") est une inflammation chronique de la muqueuse intestinale (paroi interne de l'intestin) : toujours présente au niveau du rectum, et qui s'étend, fréquemment, de façon continue sur une partie ou sur la totalité du colon.