

RCS : NANTERRE

Code greffe : 9201

Documents comptables

REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Le greffier du tribunal de commerce de NANTERRE atteste l'exactitude des informations transmises ci-après

Nature du document : Documents comptables (B-S)

Numéro de gestion : 2015 B 05363

Numéro SIREN : 512 428 350

Nom ou dénomination : LYSOGENE

Ce dépôt a été enregistré le 13/07/2022 sous le numéro de dépôt 25157

LYSOGENE

Société anonyme au capital de 5.343.342,00 €

Siège social : 18-20, rue Jacques Dulud

92200 Neuilly-sur-Seine

512 428 350 RCS Nanterre



COMPTES SOCIAUX DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

Certifiés conformes

Le Président Directeur Général

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Korach", is written over a horizontal line.

22.1 Comptes sociaux établis en normes françaises de LYSOGENE SA au 31 décembre 2021

22.1.1 Bilan

Actif en euros	Note	31/12/2021			31/12/2020
		Brut	Amort & Prov	Net	Net
ACTIF IMMOBILISÉ					
Immobilisations incorporelles	3	714 371	(442 530)	271 841	133 780
- Concessions, brevets et droits similaires		444 463	(442 530)	1 933	133 780
- Autres immobilisations incorporelles		269 908	-	269 908	-
Immobilisations corporelles	3	530 924	(247 726)	283 198	326 483
- Installations techniques, matériel & out.		38 830	(29 946)	8 884	-
- Autres immobilisations corporelles		492 094	(217 780)	274 314	326 483
Immobilisations financières	3	265 988	-	265 988	353 687
- Autres immobilisations financières		265 988	-	265 988	353 687
Total actif immobilisé		1 511 283	(690 256)	821 027	813 950
ACTIF CIRCULANT					
- Avances et acomptes versés s/cdes	4	450 000	-	450 000	450 000
- Clients et comptes rattachés	4	196 368	-	196 368	66 808
- Autres créances	4	3 539 224	-	3 539 224	6 464 256
- Disponibilités	5	12 336 286	-	12 336 286	18 779 631
- Charges constatées d'avance	4	1 402 115	-	1 402 115	647 345
Total actif circulant		17 923 993	-	17 923 993	26 408 040
- Charges à répartir	6	360 000	-	360 000	-
- Écarts de conversion actif		1 391	-	1 391	-
Total de l'actif		19 796 667	(690 256)	19 106 411	27 221 990



Passif en euros	Note	31/12/2021	31/12/2020
Capitaux propres			
- Capital social		5 173 974	5 052 331
- Primes d'émission, de fusion, d'apport		2 078 718	46 147 713
- Report à nouveau		–	(40 942 872)
- Résultat de l'exercice		(11 433 807)	(3 030 440)
Total capitaux propres	7	(4 181 115)	7 226 732
Autres fonds propres	8	1 185 000	475 000
Provisions pour risques et charges	9	63 891	1 203 035
Dettes			
- Dettes financières		8 000 000	–
- Avances et acomptes reçus s/cdes en cours		7 735 002	10 843 969
- Dettes fournisseurs et comptes rattachés		4 351 741	4 971 617
- Dettes fiscales et sociales		1 873 186	2 341 799
- Autres dettes		78 252	80 182
Dettes	10	22 038 181	18 237 567
- Écarts de conversion passif		454	79 656
Total du passif		19 106 411	27 221 990

22.1.2 Compte de résultat

Compte de résultat en euros	Note	31/12/2021	31/12/2020
Produits d'exploitation			
- Chiffre d'affaires	2.1	3 731 000	13 369 000
- Subventions d'exploitation		18 000	-
- Reprises sur provisions, transferts de charge		655 694	92 215
- Autres produits d'exploitation		41 655	42 847
Total produits d'exploitation		4 446 349	13 504 062
Charges d'exploitation			
- Achats de matières premières et autres approvisionnements		(4 549 780)	(5 191 197)
- Autres achats et charges externes		(10 380 529)	(9 385 581)
- Impôts, taxes et versements assimilés		(43 564)	(65 964)
- Salaires et traitements		(3 238 699)	(3 543 528)
- Charges sociales		(1 407 085)	(1 646 385)
- Dotations aux amortissements et provisions		(253 669)	(192 917)
- Autres charges		(245 128)	(292 350)
Total charges d'exploitation	12	(20 118 454)	(20 317 922)
Résultat opérationnel		(15 672 105)	(6 813 860)
Produits financiers			
- Autres intérêts et produits assimilés		-	52 476
- Différences positives de change		125 683	256 612
Total produits financiers		125 683	309 088
Charges financières			
- Dotations financières aux amortissements et provisions		(1 391)	-
- Intérêts et charges assimilées		(302 013)	-
- Différences négatives de change		-	(352 919)
Total charges financières		(303 404)	(352 919)
Résultat financier	13	(177 721)	(43 831)
Produits exceptionnels			
- Produits exceptionnels sur opérations de gestion		-	1 500
- Produits exceptionnels sur opérations en capital		-	93 309
- Reprises sur provisions et transfert de charges		1 203 035	692 607
Total produits exceptionnels		1 203 035	787 416
Charges exceptionnelles			
- Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(50)	(209 507)
- Charges exceptionnelles sur opérations en capital		(6 088)	-
Total charges exceptionnelles		(6 138)	(209 507)
Résultat exceptionnel	14	1 196 897	577 909
Impôts sur les bénéfices	15	3 219 122	3 249 342
Résultat net		(11 433 807)	(3 030 440)

22.1.3 Notes annexes

Sommaire des notes annexes

Note 1 La Société	224	Note 7 Capitaux propres	230
1.1 Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.	224	7.1 Capital social	230
1.2 Faits marquants de la période	224	7.2 Instruments financiers donnant accès au capital	232
1.3 Impacts liés à l'épidémie de COVID-19	225	Note 8 Autres fonds propres	233
1.4 Évolution et perspectives	225	Note 9 Provisions pour risques et charges	233
Note 2 Principes et méthodes comptables	225	Note 10 Dettes	233
2.1 Chiffre d'affaires	225	10.1 État des dettes par échéance	233
2.2 Immobilisations incorporelles	226	10.2 Dettes financières	233
2.3 Immobilisations corporelles	226	10.3 Charges à payer rattachées aux dettes	234
2.4 Évaluation des amortissements	226	Note 11 Entreprises liées	234
2.5 Contrat de liquidité / Actions propres	226	Note 12 Charges d'exploitation	234
2.6 Actifs financiers	227	Note 13 Résultat financier	235
2.7 Créances	227	Note 14 Résultat exceptionnel	235
2.8 Disponibilités	227	Note 15 Impôts sur les bénéfices	235
2.9 Avances conditionnées	227	Note 16 Engagements hors bilan	236
2.10 Provisions pour risques et charges	227	16.1 Engagements donnés	236
2.11 Engagements envers les salariés	227	16.2 Engagements reçus	236
2.12 Opérations en devises étrangères	227	Note 17 Effectifs	236
2.13 Dettes	227	Note 18 Honoraires des Commissaires aux comptes	236
2.14 Capitaux propres	227	Note 19 Rémunération des organes de direction	237
2.15 Crédit d'impôt Recherche	228	Note 20 Évènements postérieurs à la clôture	237
2.16 Résultat par action	228		
2.17 Résultat dilué par action	228		
Note 3 Immobilisations incorporelles, corporelles et financières	228		
3.1 Valeur brute des immobilisations	228		
3.2 Amortissements et provisions sur immobilisations	229		
Note 4 État des créances par échéance	229		
Note 5 Disponibilités	230		
Note 6 Charges à répartir	230		

Les informations ci-après constituent l'annexe des comptes, faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre. Les comptes de l'exercice 2021, qui dégagent une perte de 11 433 807 euros, ont été arrêtés le 30 mars 2022 par le Conseil d'administration.

Note 1 La Société

1.1 Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.

LYSOGENE S.A. (ci-après dénommée « LYSOGENE ») est une société anonyme enregistrée et domiciliée à Neuilly-sur-Seine, en France. Fondée en 2009, LYSOGENE est un leader de la recherche et du développement clinique spécialisé dans la thérapie génique des maladies neurodégénératives de l'enfant.

Sa mission est d'améliorer radicalement la santé des patients souffrant de maladies du système nerveux central (SNC) aux besoins médicaux non couverts. Elle développe et délivre des thérapies géniques basées sur les virus adéno-associés (AAV). Ces thérapies ont démontré leur efficacité à délivrer en toute sécurité le matériel génétique dans le système nerveux central.

Cinq indications sont actuellement visées par LYSOGENE : la mucopolysaccharidose de type III A (dite maladie de Sanfilippo A ou MPS IIIA) où la Société a son candidat médicament le plus avancé : LYS-SAF302 ; la gangliosidose à GM1 (« GM1 ») avec un second candidat médicament : LYS-GM101 ; le syndrome de l'X Fragile, la maladie de Gaucher et la maladie de Parkinson.

Les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation. Ce principe a été retenu par le Conseil d'administration compte tenu des éléments cités en note 1.4.

1.2 Faits marquants de la période

- Au cours du premier trimestre 2021, LYSOGENE a progressivement reçu les autorisations des agences réglementaires au Royaume-Uni (MHRA), aux États-Unis (FDA) et en France (ANSM) pour démarrer l'essai clinique de thérapie génique avec LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Il s'agit d'un essai clinique global multicentrique, en ouvert, au design adaptatif en deux phases de LYS-GM101 chez des patients atteints des formes infantiles de la gangliosidose à GM1. Les premiers patients ont été traités en juin et août 2021 respectivement au Royal Manchester Children's Hospital au Royaume-Uni et au CHOC Hospital aux États-Unis. Le programme LYS-GM101 a également reçu la désignation *Fast Track* de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine en juillet 2021 ainsi que le *Passport Innovation* de l'agence réglementaire britannique MHRA en décembre 2021.
- LYSOGENE a par ailleurs enrichi son portefeuille d'un programme de thérapie génique en signant un accord exclusif de licence mondiale avec la SATT Conectus le 11 juin 2021, pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile. Selon les termes de l'accord, LYSOGENE est responsable du développement préclinique et clinique, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament au niveau mondial. La SATT Conectus a reçu un paiement forfaitaire initial et pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et des redevances sur les futures ventes du produit.
- Au cours de l'année, LYSOGENE a sécurisé plusieurs financements non dilutifs, à savoir un Prêt Garanti par l'État

(PGE) de 5 millions d'euros reçu en février 2021 ainsi qu'un financement de Bpifrance reçu en novembre 2021 constitué d'un prêt Innovation de 3 millions d'euros et d'une avance remboursable de 1,3 million d'euros, dont 0,9 million d'euros a été versé à la signature du contrat en 2021 et le reliquat de 0,4 million d'euros sera versé ultérieurement en 2024.

LYSOGENE a également conclu le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement pour accélérer le développement de sa plateforme de thérapie génique. La Société recevra le prêt de la BEI en trois tranches, à savoir une première tranche de 3 millions d'euros versée en février 2022, et deux autres tranches de respectivement 5 et 7 millions d'euros conditionnées à l'atteinte d'étapes prédéfinies. Ce prêt sera également complété d'un accord d'émission de bons de souscription d'actions (BSA) au profit de la BEI, dont le nombre variera en fonction de la tranche et du cours de l'action de la Société.

- À la suite d'un jugement rendu en juin 2021, LYSOGENE a versé une indemnité de 2,8 millions de dollars (environ 2,4 millions d'euros) le 28 juillet 2021 dans le cadre d'un litige commercial avec un partenaire industriel, pour lequel le risque maximal, provisionné au 31 décembre 2019, avait été évalué à 5,0 millions de dollars (environ 4,2 millions d'euros). Le solde de provision de 1,2 million d'euros, enregistré dans les comptes financiers 2020, a été intégralement repris dans les comptes au 31 décembre 2021 (Cf. Note 9).

1.3 Impacts liés à l'épidémie de COVID-19

En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus (SRAS-CoV-2) à l'origine de la maladie dénommée COVID-19 est apparue à Wuhan, en Chine. Depuis lors, l'épidémie de COVID-19 s'est propagée dans de très nombreux pays dont la France et les pays dans lesquels les essais cliniques de la Société sont prévus ou en cours, et son évolution reste incertaine à ce stade.

À partir de 2020, les gouvernements des pays touchés ont successivement pris des mesures d'urgence, dont le confinement de la population, les restrictions de déplacement, la fermeture des établissements scolaires, l'interdiction des rassemblements, et la fermeture des commerces non essentiels, qui ont perturbé le développement des programmes cliniques de la Société et engendré des coûts supplémentaires pour la Société, majoritairement cliniques. Bien que ces mesures aient pu progressivement être allégées tout au long de l'année 2021 grâce à la vaccination des populations, un certain nombre de dispositions sont toujours en place et la résurgence d'un nouveau

variant au coronavirus pourrait obliger les gouvernements à imposer de nouvelles mesures restrictives.

Dans le cadre de l'étude de Phase 2/3 avec LYS-SAF302, l'organisation des visites, le déplacement des patients dans les centres et leur suivi clinique continuent d'être plus difficiles. En outre, le démarrage de l'essai clinique avec LYS-GM101 a été décalé au premier semestre 2021 du fait du retard pris par les agences dans le cadre des processus de revues réglementaires. Malgré un surcoût financier majoritairement lié aux activités cliniques, la Société a su contenir les coûts en 2021 et bénéficier d'économies de frais de déplacement qui sont restés très réduits cette année pour l'ensemble des collaborateurs.

À la date du présent document d'enregistrement universel, l'épidémie de COVID-19 reste endémique en France et dans les pays dans lesquels la Société réalise ses essais cliniques, néanmoins l'expansion de l'immunité générale des populations grâce à la vaccination et aux contaminations permet de réduire progressivement les risques de manière significative.

1.4 Évolution et perspectives

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Au 31 décembre 2021, la Société dispose d'une trésorerie de 12,3 millions d'euros. En sus, la Société a signé le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15,0 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement, réparti en trois tranches, dont la première tranche de 3 millions d'euros a été versée en février 2022. Avec la seconde tranche de financement de 5 millions d'euros, la Société dispose d'un niveau de trésorerie suffisant au regard de l'actuel plan de développement opérationnel de la Société pour financer son activité jusqu'au premier trimestre 2023.

En outre, afin d'assurer le financement de son activité au-delà de cette période, la Société a d'ores et déjà engagé des discussions en vue de renforcer sa trésorerie. Elle étudie les principales options suivantes : (i) une augmentation de capital (placement privé, offre publique, « equity line » ou autres instruments de capitaux) ; (ii) un financement sous forme de dette (émission obligataire, avance remboursable ou « venture loan ») ; (iii) l'octroi de licences sur un ou plusieurs de ses produits, permettant ainsi de bénéficier de fonds issus de ces collaborations sous forme d'upfront et de milestones).

Note 2 Principes et méthodes comptables

Les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2021 ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 à 121-5 et suivants du Plan Comptable Général. La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que du règlement ANC 2016-07 du 04.11.16 relatif à la réécriture du plan comptable général applicable à la clôture de l'exercice.

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 ;
- Intangibilité du bilan d'ouverture ;
- Indépendance des exercices ;

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

2.1 Chiffre d'affaires

Le 15 octobre 2018, LYSOGENE et SAREPTA INTERNATIONAL HOLDING GmbH (« SAREPTA ») ont conclu un accord de collaboration et de licence dans le but de développer, produire et commercialiser le produit de thérapie génique LYS-SAF302 pour le traitement de la maladie de Sanfilippo (MPS IIIA).

Selon les termes de cet accord :

- LYSOGENE est responsable du développement du LYS-SAF302 qui inclut la réalisation de l'étude clinique de Phase 2/3 et l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à sa commercialisation ;

- SAREPTA doit payer à LYSOGENE un paiement initial (*upfront fee*) ; des remboursements de frais de R&D; des *milestone fees* pour le développement du candidat médicament LYS-SAF302.

Le contrat SAREPTA répond à la définition d'un contrat long-terme. La méthode à l'avancement a donc été retenue pour le traitement comptable des revenus sur ce contrat. Elle consiste à comptabiliser un revenu partiel à la clôture de l'exercice en fonction du degré d'avancement des coûts induits par la réalisation du contrat. Le choix de cette méthode de reconnaissance des revenus à l'avancement conduit à un alignement avec le traitement comptable retenu par LYSOGENE dans ses comptes aux normes IFRS, conformément à la norme IFRS 15 (absence de retraitement).

Le prix de cette prestation unique a été déterminé en prenant en compte le montant de l'*upfront* et des *milestones* acquis ou dont la réalisation est hautement probable. Il s'établissait donc initialement à 53,25 millions d'USD (46,4 millions d'euros).

2.2 Immobilisations incorporelles

La Société comptabilise directement en charges les frais de recherche et développement engagés au cours de l'exercice.

Les brevets, concessions, licences et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Les frais de maintenance des licences sont comptabilisés en charges d'exploitation.

Les licences ne font pas l'objet d'amortissements à l'exception de la licence REGENXBIO qui est amortie sur 3 ans à compter de l'exercice 2019. Jusqu'au 31 décembre 2018, cette licence accordée par la société REGENXBIO à LYSOGENE et concernant

Au 31 décembre 2021, les renégociations initiées en avril 2021 entre SAREPTA et LYSOGENE n'ayant pas abouti, la Société a été amenée à revoir le prix de cette prestation unique. La Société a jugé au cours du second semestre 2021 que le paiement de certaines échéances ne serait plus hautement probable et a plafonné le prix de transaction à 42,4 millions d'euros.

Sur l'exercice 2021, les coûts réels engagés s'élevaient à 2,6 millions d'euros contre 3,4 millions d'euros en 2020. Les coûts dépensés à date depuis 2018 pour cette étude s'élevaient à 12,1 millions d'euros, soit 80,3 % des coûts totaux estimés de l'étude clinique.

Le chiffre d'affaires en 2021 s'élève à 3 731 milliers d'euros, en nette baisse par rapport à 13 369 milliers d'euros en 2020. La reconnaissance de chiffre d'affaires en 2020 reflétait une base de coûts plus importante avec le recrutement des patients dans l'étude clinique et l'impact exceptionnel du changement de méthode de calcul conduisant à un rattrapage de chiffre d'affaires.

Le vecteur AAVrh10 n'était pas amortie mais potentiellement dépréciée en cas de perte de valeur. Le brevet, objet de la licence, tombant dans le domaine public en 2022, il a été décidé d'amortir cette immobilisation incorporelle sur 3 ans pour ramener sa valeur nette comptable à zéro à la date d'expiration du brevet.

Les immobilisations incorporelles peuvent faire l'objet d'une dépréciation au cas par cas, lorsque la valeur actuelle devient inférieure à leur valeur comptable. Les dépréciations sont directement inscrites à l'actif en diminution de la valeur des éléments correspondants.

2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production. Les frais accessoires (droit de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes) sont incorporés au coût des immobilisations.

2.4 Évaluation des amortissements

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

- Matériel destiné à la recherche : 1-2 ans
- Agencements et installations : 10 ans

- Matériel de bureau et informatique : 1-5 ans
- Logiciel : 3 ans
- Licence REGENXBIO : 3 ans

Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire.

2.5 Contrat de liquidité / Actions propres

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Paris, LYSOGENE a signé un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité journalière de l'action LYSOGENE. En mars 2020, la Société a transféré son contrat de liquidité à Kepler Cheuvreux. Dans ce cadre, la Société a confié 91 099 euros et 50 386 titres à cet établissement afin que ce

demier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

La part du contrat qui est investie en actions propres de la Société par ce prestataire est comptabilisée dans un compte « Actions Propres » en « Actifs financiers » au 31 décembre 2021. La part détenue en trésorerie de ce contrat est présentée à l'actif en « Actifs financiers » pour 102 milliers d'euros.

2.6 Actifs financiers

Les prêts, dépôts et autres créances ont été évalués à leur valeur nominale. Les créances immobilisées ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

2.7 Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Les créances font l'objet d'une appréciation au cas par cas et sont dépréciées en fonction du risque évalué.

2.8 Disponibilités

Les disponibilités sont composées de liquidités sur des comptes courants bancaires, évaluées à la valeur nominale et de comptes à terme à très courte échéance.

Les liquidités immédiates en devises ont été converties en euros sur la base du dernier cours de change à la clôture de l'exercice. Les écarts de conversion ont été directement comptabilisés dans le résultat de l'exercice en perte ou en gain de change.

2.9 Avances conditionnées

La Société bénéficie d'aides publiques sous forme d'avances conditionnées.

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres ». Les dépenses engagées sur les projets sont

comptabilisées en charges d'exploitation. En cas d'échec du projet financé, une demande de constatation d'échec est formulée auprès de l'organisme financeur. Si elle aboutit, l'abandon de créance est constaté en produit exceptionnel dès réception de l'acceptation du constat d'échec. Dans le cas contraire, ces avances sont remboursées selon un échéancier préétabli.

2.10 Provisions pour risques et charges

Des provisions pour risques et charges sont constituées lorsque la Société a une obligation à l'égard d'un tiers et qu'il est probable ou certain qu'elle devra faire face à une sortie de

ressources au profit de ce tiers sans contrepartie. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêt des comptes.

2.11 Engagements envers les salariés

Les salariés de la Société peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite.

Les engagements de retraite et assimilés au titre des indemnités de fin de carrière et des médailles du travail au 31 décembre 2021 ont été évalués par une méthode statistique. Le calcul se

fait individu par individu. L'engagement de la Société est constitué de la somme des engagements individuels.

Les engagements envers les salariés ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information en engagements hors bilan.

2.12 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de clôture. La différence résultant de la conversion des

dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan au poste « Écart de conversion ». Les pertes de change latentes font l'objet d'une provision pour risque, pour leur totalité.

2.13 Dettes

Les dettes sont évaluées à leur montant nominal.

2.14 Capitaux propres

L'attribution non gratuite d'instruments de capitaux est inscrite dans les capitaux propres dans la rubrique « Primes d'émission, de fusion, d'apport » au prix d'attribution de ces instruments.

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options ou de bons de souscription d'actions sont comptabilisées en augmentation de capital, à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons (cf. Note 7.2).

2.15 Crédit d'impôt Recherche

Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être imputé sur le montant de l'impôt sur les sociétés. Ce crédit d'impôt est comptabilisé dans le poste « Impôts sur les bénéfices ».

2.16 Résultat par action

Le résultat par action est calculé à partir du résultat et du nombre d'actions en circulation à la clôture de l'exercice.

2.17 Résultat dilué par action

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat et du nombre d'actions en circulation à la clôture de l'exercice, ajusté des effets de toutes les actions potentielles dilutives.

Note 3 Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Valeur brute des immobilisations

Valeur brute des immobilisations en euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	444 463	269 908	–	714 371
Immobilisations corporelles				
– Installations techniques, matériel & out.	28 460	10 370	–	38 830
– Installations générales, agencements divers	296 735	–	–	296 735
– Matériel de transport	262	–	–	262
– Matériel de bureau, informatique et mobilier	192 915	5 694	(3 512)	195 097
Immobilisations corporelles	518 372	16 064	(3 512)	530 924
Immobilisations financières				
– Prêts, autres immobilisations financières	353 687	1 045 046	(1 132 745)	265 988
Immobilisations financières	353 687	1 045 046	(1 132 745)	265 988
Total valeur brute des immobilisations	1 316 522	1 331 018	(1 136 257)	1 511 283

L'augmentation de la valeur brute des immobilisations incorporelles au cours de l'exercice 2021 s'explique principalement par :

- l'acquisition d'une licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile, le 11 juin 2021 auprès de la SATT Conectus ;
- la réalisation au cours de l'exercice d'une série documentaire dans le cadre du projet *Rare Disease Real Life*.

Les immobilisations incorporelles sont également constituées d'une licence exclusive concédée par la Société REGENXBIO en 2013 pour l'utilisation de certains brevets visant le vecteur AAVrh10. À compter de l'exercice 2019, cet actif est amorti sur 3 ans en linéaire (Cf. Note 2 – Paragraphe 2.2) ;

Les immobilisations financières correspondent principalement :

- au contrat de liquidité (Cf. Note 2.5) à hauteur de 116 milliers d'euros (augmentation de 25 milliers d'euros) ;
- aux actions propres détenues par la Société à hauteur de 102 milliers d'euros (diminution de 32 milliers d'euros) ;
- au dépôt de garantie lié au bail commercial à hauteur de 48 milliers d'euros.

Leur variation s'explique principalement par :

- les achats et ventes d'actions de la Société au titre du contrat de liquidité (Cf. Note 2.5) ;
- le remboursement du dépôt de garantie de 80 milliers d'euros lié à un contrat de portage suite à la résiliation du contrat.

3.2 Amortissements et provisions sur immobilisations

Amortissements et provisions en euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	(310 683)	(131 847)	-	(442 530)
Immobilisations corporelles				
- Installations techniques, matériel & out.	(28 460)	(1 486)	-	(29 946)
- Installations générales, agencements divers	(63 984)	(29 673)	-	(93 657)
- Matériel de transport	(197)	(52)	-	(249)
- Matériel de bureau, informatique et mobilier	(99 248)	(28 111)	3 485	(123 874)
Immobilisations corporelles	(191 889)	(59 322)	3 485	(247 726)
Immobilisations financières				
- Prêts, autres immobilisations financières	-	-	-	-
Immobilisations financières	-	-	-	-
Total amortissements et provisions	(502 572)	(191 169)	3 485	(690 256)

Les dotations aux amortissements et provisions sont stables sur l'exercice par rapport à 2020, et sont principalement liées à :

- l'amortissement de la sous-licence REGENXBIO (Cf. Note 2 – Paragraphe 2.2) ;
- l'amortissement des travaux d'aménagement et du parc informatique.

Note 4 État des créances par échéance

État des créances en euros	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an
Créances de l'actif immobilisé			
- Autres immobilisations financières	265 988	217 971	48 017
Total créances de l'actif immobilisé	265 988	217 971	48 017
Créances de l'actif circulant			
- Avances et acomptes versés s/cdes	450 000	-	450 000
- Clients et comptes rattachés	196 368	196 368	-
- État, Crédit d'Impôt Recherche	3 219 122	3 219 122	-
- État, taxe sur la valeur ajoutée	304 911	304 911	-
- Débiteurs divers	15 191	15 191	-
- Charges constatées d'avance	1 402 115	1 402 115	-
Total créances de l'actif circulant	5 587 707	5 137 707	450 000

Toutes les créances ont une échéance inférieure à un an, à l'exception :

- du dépôt de garantie de 48 milliers d'euros relatif au bail commercial signé avec BTP Prévoyance, propriétaire des locaux loués à la Société, et dont la prochaine période triennale prendra fin le 17 juin 2022 ;
- d'une avance de 450 milliers d'euros versée à un prestataire dans le cadre des études cliniques.

Les créances « Impôt sur les bénéfices » correspondent aux Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») dont bénéficie la Société. En l'absence de résultat imposable, et du fait que la Société répond à la définition communautaire des petites et moyennes entreprises (« SME »), ces créances sont remboursables l'année suivant celle de leur constatation. La Société a perçu au cours de l'exercice 2021 le

remboursement du CIR au titre de 2020, soit 3 249 milliers d'euros. Au titre 2021, la créance de CIR s'élève à 3 219 milliers d'euros.

Les charges constatées d'avance sont essentiellement constituées d'avances faites au titre de contrats portant sur des travaux de recherche et développement pour 1 306 milliers d'euros au 31 décembre 2021, contre 563 milliers d'euros au 31 décembre 2020. En effet, les charges relatives à ces contrats sont reconnues en fonction de l'estimation de la Société quant à l'avancement des travaux, engendrant la comptabilisation de charges constatées d'avance ou de factures non parvenues en fonction du niveau de facturation desdits travaux.

Les autres créances ont par ailleurs été diminuées des avoirs à recevoir d'un partenaire industriel dans le cadre d'un différend commercial. Compte tenu du dénouement du litige en juin 2021 (Cf. Note 1.2), ces avoirs ne sont plus activés.

**Note 5 Disponibilités**

Au 31 décembre 2021, les disponibilités de la Société sont composées exclusivement de comptes courants bancaires.

Note 6 Charges à répartir

Les charges à répartir correspondent aux honoraires engagés pendant l'exercice 2021 pour l'obtention du PGE et des avances remboursables et prêts accordés par Bpifrance.

Note 7 Capitaux propres

Les variations des capitaux propres entre le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2021 sont présentées ci-dessous :

Capitaux propres en euros	31/12/2020	Affectation du résultat	Souscription BSA	Acq. actions gratuites	Imputation du report à nouveau sur les primes d'émission	Résultat de l'exercice	31/12/2021
- Capital social	5 052 331	-	-	121 643	-	-	5 173 974
- Bons de souscription d'actions	93 164	-	25 960	-	-	-	119 124
- Primes d'émission	46 054 549	-	-	(121 643)	(43 973 312)	-	1 959 594
- Report à nouveau	(40 942 872)	(3 030 440)	-	-	43 973 312	-	-
- Résultat de l'exercice	(3 030 440)	3 030 440	-	-	-	(11 433 807)	(11 433 807)
Total des capitaux propres	7 226 732	-	25 960	-	-	(11 433 807)	(4 181 115)

7.1 Capital social

Capital social	31/12/2021	31/12/2020
Capital social en euros	5 173 974	5 052 331
Nombre d'actions	17 246 580	16 841 104
- Dont actions ordinaires	17 246 580	16 841 104
- Dont actions de préférence	-	-
Valeur nominale en euros	0,30	0,30

Au 31 décembre 2021, le capital social est composé de 17 246 580 actions ordinaires d'une valeur de nominale de 0,30 euro par action.

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2020 :

Nature des mouvements en milliers d'euros	Date de transaction	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Valeur nominale
Au 31 décembre 2019		13 656 259	4 096 878	39 952 088	0,3
- Augmentation de capital	18/03/20	2 731 251	819 375	6 910 066	-
- Augmentation de capital (AGA-2017 T4)	01/06/20	33 885	10 165	(10 165)	-
- Augmentation de capital (AGA-2018 T2)	03/07/20	33 750	10 125	(10 125)	-
- Augmentation de capital (AGA-2018)	13/12/20	385 959	115 788	(115 788)	-
- Coûts de transaction		-	-	(578 363)	-
Au 31 décembre 2020		16 841 104	5 052 331	46 147 713	0,3
- Imputation du report à nouveau débiteur sur les primes d'émission		-	-	(43 973 312)	-
- Emission de BSA (BSA 01-2021)	19/01/21	-	-	25 960	-
- Augmentation de capital (AGA-2018)	03/07/21	33 750	10 125	(10 125)	-
- Augmentation de capital (AGA-2019)	03/07/21	159 498	47 849	(47 849)	-
- Augmentation de capital (AGA-2019-1)	06/12/21	75 796	22 739	(22 739)	-
- Augmentation de capital (AGA-2019-2)	06/12/21	75 795	22 739	(22 739)	-
- Augmentation de capital (AGA-2019-3)	06/12/21	60 637	18 191	(18 191)	-
Au 31 décembre 2021		17 246 580	5 173 974	2 078 718	0,3

- Le 18 mars 2020, la Société a procédé à une augmentation de capital libérée en numéraire et réservée au profit de la Société d'investissement Orbimed Advisors LLC et de la Société Sarepta Therapeutics Inc. Cette opération s'est traduite par une émission de 2 731 251 actions ordinaires nouvelles de 0,3 euro de valeur nominale assortie d'un prime d'émission de 6 910 066 euros sur laquelle sont imputés des coûts de transaction à hauteur de 578 363 euros.
- Le 1^{er} juin 2020, 33 885 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2017).
- Le 3 juillet 2020, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018).
- Le 13 décembre 2020, 65 692 actions gratuites ont été acquises par les salariés de la Société (plan AGA 2018).
- Le 13 décembre 2020, 320 267 actions gratuites ont été acquises par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2018).
- Lors de l'Assemblée générale du 25 juin 2021, il a été décidé d'imputer les pertes figurant aux Réserves sur le compte Prime d'émission à concurrence d'une somme de 43 973 312 euros.
- Le 19 janvier 2021, 44 000 bons de souscriptions d'actions (« BSA 01-2021 ») ont été émis au profit de deux administrateurs.
- Le 3 juillet 2021, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018).
- Le 3 juillet 2021, 159 498 actions gratuites ont été acquises par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2019).
- Le 6 décembre 2021, 75 796 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-1).
- Le 6 décembre 2021, 75 795 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-2).
- Le 6 décembre 2021, 60 637 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-3).

7.2 Instruments financiers donnant accès au capital

Les nouveaux instruments émis en 2021 sont les suivants :

- Le 19 janvier 2021 : 44 000 bons de souscription d'actions (« BSA 01-2021 ») ont été émis au profit de deux administrateurs de la Société. La charge relative à ce plan s'élève à 12 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

- Le 19 avril 2021 : 248 211 actions gratuites (« AGA 2021-1 ») ont été émises au profit des salariés et 160 769 actions gratuites (« AGA 2021-2 ») au profit de la Présidente-Directrice Générale. La charge relative à ces plans s'élève à 330 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Date	Type	Nombre de bons/actions émis au 31/12/2020	Nombre de bons/actions émis en 2021	Nombre de bons/actions annulés ou exercés au 31/12/2021	Nombre de bons/actions restant au 31/12/2021	Nbre max. d'actions pouvant être émis	Prix d'exercice par action en euros	Date limite d'exercice
14/04/15	BSA 2015-1	18 822	–	9 411	9 411	94 110	3,00	13/04/25
28/05/15	BSA 2015-2	28 234	–	28 234	–	–	3,00	27/05/25
23/11/16	AGA 2016	518 369	–	518 369	–	–	–	23/11/20
23/11/16	SO 2016	235 670	–	141 402	94 268	94 268	5,76	22/11/26
23/11/16	BSA 2016	23 567	–	–	23 567	23 567	5,76	22/11/26
30/03/17	AGA 03-2017	96 526	–	96 526	–	–	–	29/03/18
30/03/17	BSA 03-2017	68 947	–	–	68 947	68 947	5,37	29/03/27
30/03/17	SO 03-2017	43 627	–	43 627	–	–	5,6	29/03/27
14/11/17	AGA 11-2017	271 526	–	271 526	–	–	–	13/11/27
14/11/17	SO 11-2017	20 000	–	20 000	–	–	4,68	13/11/27
22/03/18	BSA 03-2018	22 000	–	–	22 000	22 000	3,37	21/03/28
11/05/18	BSA 05-2018	22 000	–	22 000	–	–	2,24	10/05/28
03/07/18	AGA 07-2018	135 000	–	101 250	33 750	33 750	–	03/07/22
25/10/18	BSA 10-2018	22 000	–	22 000	–	–	1,63	24/10/28
13/12/18	SO 12-2018	12 059	–	–	12 059	12 059	1,59	12/12/28
13/12/18	AGA 12-2018	387 059	–	387 059	–	–	–	13/12/20
03/07/19	AGA 07-2019	159 498	–	159 498	–	–	–	03/07/21
25/09/19	BSA 2019	44 000	–	44 000	–	–	1,38	25/09/29
06/12/19	AGA 12-2019-1	151 591	–	75 796	75 795	75 795	–	06/12/22
06/12/19	AGA 12-2019-2	75 795	–	75 795	–	–	–	06/12/21
06/12/19	AGA 12-2019-3	122 273	–	61 637	60 636	60 636	–	06/12/22
21/04/20	AGA 12-2019-3	183 960	–	–	183 960	183 960	–	21/04/22
21/04/20	AGA 12-2019-4	445 668	–	–	445 668	445 668	–	21/04/22
21/04/20	AGA 12-2019-5	1 620	–	520	1 100	1 100	–	21/04/22
24/09/20	SO 2020	21 792	–	–	21 792	21 792	2,25	24/09/22
24/09/20	AGA 2020-1	16 421	–	–	16 421	16 421	–	24/09/22
19/01/21	BSA 01-2021	–	44 000	–	44 000	44 000	2,75	18/01/23
19/04/21	AGA 2021-1	–	248 211	21 000	227 211	227 211	–	19/04/23
19/04/21	AGA 2021-2	–	160 769	–	160 769	160 769	–	19/04/23
Total		3 148 024	452 980	2 165 818	1 435 186	1 519 885		



Note 8 Autres fonds propres

Les autres fonds propres d'un montant de 1 185 milliers d'euros sont constitués d'avances remboursables accordées par l'organisme public Bpifrance (cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5.1 du présent document d'enregistrement universel).

Dans le cadre de ses recherches, la Société bénéficie d'avances obtenues, de la part de Bpifrance, pour un montant global de 1 850 milliers d'euros, dont 190 milliers d'euros ont été

remboursés au cours de l'exercice 2021 et 155 milliers d'euros au titre de l'exercice 2020.

En novembre 2021, Bpifrance a accordé à la Société une avance remboursable d'un montant de 1 300 milliers d'euros pour financer la préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile, dont 900 milliers d'euros ont été versés à date.

Note 9 Provisions pour risques et charges

La provision pour risques et charges de 1 203 milliers d'euros comptabilisée au 31 décembre 2020 a été intégralement reprise à la suite du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel (Cf. Note 1.2).

Note 10 Dettes

10.1 État des dettes par échéance

État des dettes en euros	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an et cinq ans au plus	À plus de cinq ans
Dettes financières				
- Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	8 000 000	-	6 438 740	1 561 260
- Fournisseurs et comptes rattachés	4 351 741	4 351 741	-	-
- Personnel et comptes rattachés	626 108	626 108	-	-
- Organismes sociaux	1 156 196	1 156 196	-	-
- Taxe sur la valeur ajoutée	1	1	-	-
- Autres impôts, taxes et assimilés	90 881	90 881	-	-
- Autres dettes	78 252	78 252	-	-
Total dettes	14 303 179	6 303 179	6 438 740	1 561 260

Le montant des factures non parvenues, compris dans le poste « Fournisseurs et comptes rattachés », est principalement constitué de travaux sur des projets de développement scientifiques en cours pour 2 414 milliers d'euros.

La Société règle ses factures dans les délais impartis. Seules ne sont pas réglées aux échéances portées sur les factures, les factures qui font l'objet de litige et sont en attente de résolution dudit litige.

10.2 Dettes financières

Les emprunts et dettes financières sont composées de financements non dilués obtenus au cours de l'exercice 2021 (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel), à savoir :

- un Prêt Garanti par l'État (« PGE ») de 5 M€ (4,8 millions d'euros nets de frais). Ce prêt garanti par l'Etat français à hauteur de 90 % sera amorti sur 5 ans à partir de mars 2023 ;

- un prêt Innovation de 3 millions d'euros accordé par Bpifrance, destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Ce prêt sera amorti sur 5 ans à partir de juin 2024.

10.3 Charges à payer rattachées aux dettes

Charges à payer en euros	31/12/2021	31/12/2020
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
– Factures non parvenues	2 833 091	1 044 590
Dettes fiscales et sociales		
– Personnel, congés à payer	131 653	173 106
– Personnel, bonus à payer	494 455	676 367
– Organismes sociaux, charges sur congés à payer	56 617	73 165
– Organismes sociaux, charges sur bonus à payer	208 452	281 487
– Taxe sur les salaires	311 368	311 368
– Autres charges à payer	345 542	484 100
Autres dettes		
– Charges à payer filiales US	78 252	69 675
Total charges à payer	4 459 430	3 113 858

Au 31 décembre 2021, le total des charges à payer s'établit à 4 459 milliers d'euros contre 3 114 milliers d'euros au 31 décembre 2020. L'augmentation de 1 345 milliers d'euros est essentiellement due à l'augmentation du poste « Factures non parvenues » dans le cadre de prestations liées au candidat médicament LYS-GM101.

Note 11 Entreprises liées

Au 31/12/2021, il n'y a pas d'entreprise liée à LYSOGENE SA.

Note 12 Charges d'exploitation

Charges d'exploitation en euros	31/12/2021	31/12/2020	Variation
– Achats de matières premières et autres approvisionnements	(4 549 780)	(5 191 197)	641 417
– Autres achats et charges externes	(10 380 529)	(9 385 581)	(994 948)
– Impôts, taxes et versements assimilés	(43 564)	(65 964)	22 400
– Salaires et traitements	(3 238 699)	(3 543 528)	304 829
– Charges sociales	(1 407 085)	(1 646 385)	239 300
– Dotations aux amortissements et provisions	(253 669)	(192 917)	(60 752)
– Autres charges	(245 128)	(292 350)	47 222
Charges d'exploitation	(20 118 454)	(20 317 922)	199 468

Les charges d'exploitation sont stables sur l'exercice 2021, l'augmentation des charges externes due principalement au dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel étant compensée par la moindre production de lots cliniques de LYS-GM101 et la diminution de la masse salariale.

Les achats de matières premières correspondent principalement à la production des lots cliniques pour les deux programmes en cours de développement. La baisse de ce poste sur l'exercice est due à la diminution des campagnes de production des lots cliniques de Phase 1/2 du candidat médicament LYS-GM101.

Les autres achats et charges externes correspondent principalement aux coûts de R&D associés aux deux programmes en cours de développement (préclinique, clinique et

réglementaire) et aux coûts généraux (loyers, honoraires comptables et juridiques, voyages, etc.). L'augmentation de ce poste sur l'exercice s'explique principalement par :

- l'impact du dénouement d'un litige commercial avec un partenaire industriel entraînant la reprise du solde de la provision pour risques de 1,2 millier d'euros et le versement par la Société de 2,1 millions d'euros (hors intérêts financiers) à son partenaire, le 28 juillet 2021 ;
- partiellement compensé par la diminution des dépenses cliniques relatives au candidat médicament LYS-SAF302.

La diminution des postes Salaires et traitements et Charges sociales est liée à la variation des effectifs.

Note 13 Résultat financier

Produits et charges financières en euros	31/12/2021	31/12/2020
- Autres Intérêts et produits assimilés	-	52 476
- Différences positives de change	125 683	256 612
Total produits financiers	125 683	309 088
- Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	(1 391)	-
- Intérêts et charges assimilées	(302 013)	-
- Différences négatives de change	-	(352 919)
Total charges financières	(303 404)	(352 919)
Résultat financier	(177 721)	(43 831)

Le résultat financier est négatif sur l'exercice de 178 milliers d'euros, principalement constitué de :

- la comptabilisation en 2021 des intérêts financiers versés par la Société dans le cadre du dénouement du litige commercial avec un partenaire Industriel pour 302 milliers d'euros (Cf. Note 1.2) ;
- un gain de change latent de 126 milliers d'euros sur le compte courant en USD.

Note 14 Résultat exceptionnel

Produits et charges exceptionnels en euros	31/12/2021	31/12/2020
- Produits exceptionnels sur opérations de gestion	-	1 500
- Produits exceptionnels sur opérations en capital	-	93 309
- Reprises sur provisions et transfert de charges	1 203 035	692 607
Total produits exceptionnels	1 203 035	787 416
- Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	(50)	(209 507)
- Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(6 088)	-
- Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	-	-
Total charges exceptionnelles	(6 138)	(209 507)
Résultat exceptionnel	1 196 897	577 909

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2021 est essentiellement constitué d'une reprise de provision de 1 203 milliers d'euros relative au dénouement du litige commercial avec un partenaire

industriel. Ce litige avait également fait l'objet d'une reprise de 693 milliers d'euros en 2020, correspondant aux charges associées effectivement engagées au cours de cet exercice.

Note 15 Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en produit en compte de résultat au titre de l'impôt sur les bénéfices correspond au CIR 2021. Il s'élève à 3 219 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021. Au titre de l'exercice 2020, il a été enregistré dans les comptes pour une valeur de 3 249 milliers d'euros.

Au titre de l'exercice 2021, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 14 649 milliers d'euros. Le montant total de déficits reportables s'élève à 74 490 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

**Note 16 Engagements hors bilan****16.1 Engagements donnés****Indemnités de départ à la retraite**

Les engagements de retraite s'élèvent à 99 milliers d'euros au 31 décembre 2021. Les principales hypothèses utilisées pour l'évaluation des engagements de retraite sont les suivantes :

Hypothèses	31/12/2021	31/12/2020
- Augmentation des salaires	3 %	6 %
- Taux d'actualisation	0,98 %	0,34 %
- Hypothèse de retraite	Départ volontaire	Départ volontaire
- Âge de départ à la retraite	64 ans	64 ans

Le taux d'actualisation est basé sur les taux de rendement d'obligations de première qualité à la fin de la période comptable.

Obligations au titre des contrats de location

La Société a signé un bail commercial avec BTP Prévoyance portant sur les locaux du siège social de la Société.

La durée de location correspond à la période non résillable complétée le cas échéant des options de renouvellement dont l'exercice par la Société est raisonnablement certain :

- elle est de quatre ans et demi pour le bail initial du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-sur-Seine (3^e étage, siège de la Société) signé en date du 1^{er} décembre 2014 et résilié de manière amiable et anticipée avec le propriétaire le 18 juin 2019;

- elle est de neuf ans pour le nouveau bail du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-sur-Seine, signé le 18 juin 2019 avec ce même propriétaire, qui vient en substitution de celui de 2014 afin d'intégrer le coût de m² supplémentaires (prise à bail désormais du 3^e et 2^e étage) et permettre le rallongement de la période de location.

16.2 Engagements reçus

Néant

Note 17 Effectifs

Les effectifs à la clôture des exercices sont les suivants :

Effectifs	31/12/2021	31/12/2020
- Cadres	20	21
- Non cadres	3	2
Total	23	23

Madame Karen Aïach, Présidente-Directrice Générale, mandataire social exécutif, ne bénéficie pas d'un contrat de travail avec la Société et, au titre de ce statut, ne fait pas partie des effectifs présentés ci-dessus.

Note 18 Honoraires des Commissaires aux comptes

Les honoraires des Commissaires aux comptes figurant aux comptes de résultat de l'exercice s'analysent comme suit :

Au 31 décembre 2021 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	147,0	88 %	20,0	12 %	167,0
Services autres que la certification des comptes	-	-	-	-	-



Au 31 décembre 2020 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	154,0	91,1%	15,0	8,9%	169
Services autres que la certification des comptes	-	-	-	-	-

Note 19 Rémunération des organes de direction

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à Conseil d'administration, le Président du Conseil d'administration, les Directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations des dirigeants de LYSOGENE comptabilisées en charges au cours de l'exercice 2021 s'élèvent à 1 030 milliers d'euros.

Note 20 Événements postérieurs à la clôture

Le 11 janvier 2022, LYSOGENE a reçu la notification de la résiliation des accords de licence conclus avec SAREPTA pour le programme LYS-SAF302 dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IIIA (MPS IIIA). Cette résiliation, qui sera effective le 11 juillet 2022, fait suite à des discussions infructueuses pour le transfert à la Société de la responsabilité de la production du produit commercial au niveau mondial. Elle permettra à LYSOGENE de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de LYS-SAF302 aux

États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe, ainsi que la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit, qui avaient été cédés à SAREPTA.

Compte tenu de cette résiliation, la Société reconnaîtra en chiffre d'affaires sur l'exercice 2022, le solde des sommes versées par SAREPTA au titre du développement du programme LYS-SAF302 qui s'élèvera à environ 8 millions d'euros (Cf. Note 2.1).

22.2 Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

22.3 Dépenses non déductibles fiscalement

Le tableau suivant présente les dépenses non déductibles fiscalement relatives à l'exercice 2021 :

Résultat comptable net 2021	(11 433 807)
Réintégrations (dépenses non déductibles fiscalement)	
- Divers	4 356
Déductions	
- Crédit d'Impôt Recherche 2021	(3 219 122)
Résultat fiscal 2021	(14 648 573)



22.4 Tableau des résultats établis en normes françaises des 5 derniers exercices et autres informations

Le tableau suivant présente les résultats consolidés des cinq derniers exercices de la Société :

	2021	2020	2019	2018	2017
Capital en fin d'exercice					
- Capital social (en milliers d'euros)	5 174	5 052	4 097	4 066	3 696
- Nombre d'actions émises	17 246 580	16 841 104	13 656 259	13 552 761	12 320 085
Opérations et résultat de l'exercice (en milliers d'euros)					
- Chiffre d'affaires net	3 731	13 369	13 373	3 590	-
- Résultat avant impôts et dotations aux amortissements et provisions	(15 601)	(6 779)	(4 481)	(11 933)	(16 823)
- Impôts sur les bénéfices	(3 219)	(3 249)	(3 154)	(2 310)	(2 568)
- Résultat après impôts et dotations aux amortissements et provisions	(11 434)	(3 030)	(3 389)	(9 618)	(14 313)
- Résultat distribué (au cours de l'exercice)	-	-	-	-	-
Résultats par action (en euros)					
- Résultat après impôts, et avant dotations aux amort. et provisions	(12 381 782)	(3 530 130)	(1 326 750)	(9 622 303)	(14 255 421)
- Résultat après impôts et dotations aux amortissements et provisions	(11 433 807)	(3 030 440)	(3 388 912)	(9 618 285)	(14 313 309)
- Résultat par action	(0,66)	(0,18)	(0,25)	(0,71)	(1,16)
Personnel					
- Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	23	23	18	15	14
- Montant de la masse salariale de l'exercice (en milliers d'euros)	4 646	5 190	4 229	3 587	2 894



Conformément aux articles L. 441-6-1 du Code de commerce Issu de la loi 2008-776 du 4 août 2008 et D. 441-4 du Code de commerce Issu du décret 2008-1492 du 30 décembre 2008, notre Société est tenue de publier au présent rapport de gestion, la décomposition, à la clôture de l'exercice, du solde de ses dettes à l'égard de ses fournisseurs, et des créances à l'égard de ses clients, par date d'échéance.

Au 31 décembre 2021, le solde des dettes dues par la Société à l'égard de ses fournisseurs s'élève à la somme globale de 1 439 960 euros.

Le solde des créances sur ses clients s'élève à la somme globale de 33 455 euros.

Ces soldes font apparaître les délais de paiement théoriques ou factuels ci-après :

en milliers d'euros	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice							Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice						
	dont le terme est échu							dont le terme est échu						
Tanches de retard de paiement	Total	Pas de retard	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total 1 jour et plus	Total	Pas de retard	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total 1 jour et plus
Nombre de factures concernées	111	83	4	7	3	14	28	6	–	–	–	–	6	6
Montant total des factures concernées (TTC)	1 440	1 259	5	27	19	130	181	33	–	–	–	–	33	33
Pourcentage des factures concernées (TTC)		87 %	0 %	2 %	1 %	9 %	12 %		0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	14 930	8 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %							
Pourcentage du montant total des factures émises de l'exercice (TTC)								725	–	–	–	–	5 %	–

LYSOGENE

Société anonyme au capital de 5.343.342,00 €
Siège social : 18-20, rue Jacques Dulud
92200 Neuilly-sur-Seine
512 428 350 RCS Nanterre

**PROCES-VERBAL DES DELIBERATIONS DE L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE ANNUELLE ET
EXTRAORDINAIRE EN DATE DU 24 JUIN 2022**

RESOLUTION D'AFFECTATION DU RESULTAT DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

DEUXIEME RESOLUTION

AFFECTATION DU RESULTAT DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

L'Assemblée Générale,

Statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires,

Connaissance prise des rapports (i) du Conseil d'administration et (ii) des Commissaires aux comptes,

Approuve la proposition du Conseil d'administration,

Décide d'affecter la perte de (11 433 807) euros en totalité au compte « *Report à nouveau* ».

Constate qu'aucune distribution de dividende n'a été effectuée au titre des trois exercices précédents.

Vote de l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire du 24 juin 2022

Cette résolution, mise aux voix, est adoptée.

Certifié conforme

Le Président Directeur général





2021

Document
d'enregistrement
universel
incluant le Rapport
financier annuel

 **Lyscogene**



Société anonyme au capital de 5 173 974 euros
Siège social :
18-20 rue Jacques Dulud, 92200 Neuilly-sur-Seine
512 428 350 R.C.S. Nanterre

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021

incluant le Rapport financier annuel



Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 19 avril 2022 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n° 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux titres financiers et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) n° 2017/1129.

En application de l'article 19 du règlement (UE) n° 2017/1129, les éléments suivants sont inclus par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

- Les comptes sociaux au 31 décembre 2020 et le rapport de nos Commissaires aux comptes y afférent, présentés respectivement aux pages 191 à 208 et 209 à 214 du document d'enregistrement universel 2020 déposé auprès de l'AMF le 12 avril 2021 sous le numéro D.21-0296.
- Les comptes en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne relatifs à l'exercice 2020 et le rapport de nos Commissaires aux comptes y afférent figurant respectivement aux pages 133 à 162 et 163 à 164 du document d'enregistrement universel 2020 déposé auprès de l'AMF le 12 avril 2021 sous le numéro D.21-0296.
- Les comptes sociaux au 31 décembre 2019 et le rapport de nos Commissaires aux comptes y afférent, présentés respectivement aux pages 187 à 203 et 204 à 207 du document d'enregistrement universel 2019 déposé auprès de l'AMF le 30 avril 2020 sous le numéro D.20-0427.
- Les comptes en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne relatifs à l'exercice 2019 et le rapport de nos Commissaires aux comptes y afférent figurant respectivement aux pages 129 à 157 et 157 à 158 du document d'enregistrement universel 2019 déposé auprès de l'AMF le 30 avril 2021 sous le numéro D.20-0427.

Les documents d'enregistrement universel 2020 et 2019 sont disponibles sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site de l'AMF (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.lysogene.com).

Ce document d'enregistrement universel incluant le rapport financier annuel est une reproduction de la version officielle qui a été établie en format ESEF et est disponible sur le site de l'émetteur www.lysogene.com.

Table des matières

Avertissement			
1	Personnes responsables, informations provenant de tiers et rapports d'experts		
1.1	Responsable du document d'enregistrement universel		
1.2	Attestation de la personne responsable		
1.3	Déclarations ou rapports d'experts		
1.4	Attestations relatives aux informations provenant de tiers		
1.5	Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente		
2	Contrôleurs légaux des comptes		
2.1	Commissaires aux comptes		
2.2	Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés		
3	Facteurs de risques		
3.1	Synthèse des risques par catégorie et criticité		
3.2	Risques liés aux activités de la Société		
3.3	Risques liés à l'environnement réglementaire dans lequel intervient la Société		
3.4	Risques financiers		
3.5	Risques liés à l'organisation, à la structure et à la gouvernance de la Société		
3.6	Risques liés à l'épidémie de COVID-19		
3.7	Assurances et couvertures des risques		
3.8	Faits exceptionnels et litiges		
4	Informations concernant la Société		
4.1	Dénomination sociale et nom commercial de la Société		
4.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société		
4.3	Date de constitution et durée		
4.4	Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable, site internet		
5	Aperçu des activités de la Société		
5.1	Présentation générale		
5.2	Principales activités de la Société		
5.3	Développement de la Société		
5.4	Objectifs et stratégie de la Société		
5.5	Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle		
5.6	Investissements		
5.7	Questions environnementales		
6	Structure organisationnelle		
6.1	Structure juridique		
7	Examen de la situation financière et du résultat établis selon les normes IFRS		65
7.1	Présentation générale		66
7.2	Présentation et méthodes d'évaluation – Résultat opérationnel		67
7.3	Commentaires sur les comptes des 3 derniers exercices		68
8	Trésorerie et capitaux		77
8.1	Informations sur les capitaux		78
8.2	Sources et flux de trésorerie		80
8.3	Structure de financement et besoins de financement		83
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux		83
8.5	Sources de financement attendues pour réaliser les investissements prévus		83
9	Environnement réglementaire		85
9.1	Réglementation américaine		86
9.2	Réglementation européenne		89
9.3	Réglementation française		91
9.4	Remboursement		92
9.5	Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité		93
10	Informations sur les tendances		95
10.1	Principales tendances depuis la fin du dernier exercice		96
10.2	Tendances, incertitudes, contraintes, engagements ou événements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société		96
11	Prévisions ou estimations du bénéfice		97
12	Organes d'administration et de direction		99
12.1	Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs		100
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction		104
12.3	Procédure d'évaluation des conventions courantes et conclues à des conditions normales		105
13	Rémunérations et avantages		107
13.1	Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux		108
13.2	Informations concernant les éléments de rémunération versés ou attribués aux mandataires sociaux, visées au I de l'article L. 22-10-12 du Code de commerce		111
13.3	Éléments de rémunération versés au cours ou attribués au titre de l'exercice 2021		118

14	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	121	18	Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats établis selon les normes IFRS	151
14.1	Direction de la Société	122	18.1	Comptes établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	152
14.2	Contrats liant les membres des organes d'administration et de direction et la Société	122	18.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	186
14.3	Informations sur les Comités spécialisés	122	18.3	Dates des dernières informations financières	187
14.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	127	18.4	Procédures judiciaires et d'arbitrage	187
14.5	Informations sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques	129	18.5	Changements significatifs de la situation financière	187
15	Salariés	133	19	Informations supplémentaires	189
15.1	Nombre de salariés et répartition par fonction	134	19.1	Capital social	190
15.2	Participation et stock-options des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale	134	19.2	Actes constitutifs et statuts	201
15.3	Accord de participation des salariés dans le capital de la Société	134	20	Contrats importants	209
15.4	Contrats d'intéressement et de participation	134	20.1	Accords relatifs au candidat médicament LYS-SAF302	210
15.5	Informations en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale	134	20.2	Accords relatifs au programme LYS-GM101	212
16	Principaux actionnaires	141	20.3	Accord de licence exclusive conclu avec REGENXBIO	213
16.1	Répartition du capital et des droits de vote	142	20.4	Accord de licence exclusive conclu avec la SATT Conectus	214
16.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration	142	20.5	Accords de financement	214
16.3	Droits de vote des principaux actionnaires	143	21	Documents disponibles	217
16.4	Contrôle de la Société	143	22	Comptes sociaux de la société LYSOGENE SA au 31 décembre 2021	219
16.5	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	143	22.1	Comptes sociaux établis en normes françaises de LYSOGENE SA au 31 décembre 2021	220
16.6	État des nantissements d'actions de la Société	143	22.2	Politique de distribution de dividendes	237
16.7	Évolution du titre	143	22.3	Dépenses non déductibles fiscalement	237
16.8	État 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	144	22.4	Tableau des résultats établis en normes françaises des 5 derniers exercices et autres informations	238
16.9	Franchissements de seuils	144	22.5	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises de la société LYSOGENE SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	240
17	Transactions avec des parties liées	147	23	Glossaire	245
17.1	Conventions conclues avec des parties liées	148	24	Tables de concordance	249
17.2	Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés au titre de l'exercice 2021	148	24.1	Table de concordance avec le Rapport Financier Annuel	250
			24.2	Table de concordance avec le Rapport de Gestion	250
			24.3	Table de concordance avec le Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise	251

Avertissement

Définitions

Dans le présent document d'enregistrement universel, et sauf indication contraire, les termes la « Société » ou « **LYSOGENE** » désignent la société LYSOGENE, société anonyme au capital de 5 173 974 euros, dont le siège social est situé 18-20, rue Jacques Dulud, 92200 Neuilly-sur-Seine, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro 512 428 350.

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent document d'enregistrement universel contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'aux marchés sur lesquels celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes. D'autres informations contenues dans le présent document d'enregistrement universel sont des informations publiquement disponibles. La Société considère comme fiables l'ensemble de ces informations mais celles-ci n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant. La Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document d'enregistrement universel comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent document d'enregistrement universel pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») et le règlement européen n° 596/2014 relatif aux abus de marché.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risques décrits au Chapitre 3 « Facteurs de risques » du présent document d'enregistrement universel avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Glossaire

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés dans le présent document d'enregistrement universel et marqués d'une (*) figure au Chapitre 23 du présent document d'enregistrement universel.

Personnes responsables, informations provenant de tiers et rapports d'experts

1.1	Responsable du document d'enregistrement universel	6
1.2	Attestation de la personne responsable	6
1.3	Déclarations ou rapports d'experts	6
1.4	Attestations relatives aux informations provenant de tiers	6
1.5	Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	6



1.1 Responsable du document d'enregistrement universel

Madame Karen Pignet (nom d'usage Aiach), Présidente-Directrice Générale de la Société.

Le nom d'usage « Aiach » sera utilisé dans le présent document d'enregistrement universel.

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 que, à ma connaissance, 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 ci-joint 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 elle est confrontée. »

Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale

1.3 Déclarations ou rapports d'experts

Néant.

1.4 Attestations relatives aux informations provenant de tiers

Néant.

1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente

Voir la page de garde du document d'enregistrement universel.

Contrôleurs légaux des comptes

2.1	Commissaires aux comptes	8
2.2	Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés	8





2.1 Commissaires aux comptes

2.1.1 Commissaires aux comptes titulaires

Deloitte & Associés, membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles, 6, place de la Pyramide, 92908 Paris-La Défense Cedex. Représenté par Monsieur Étienne Alibert.

Nommé par l'Assemblée générale ordinaire du 29 juin 2016 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015 (« **Assemblée générale 2016** ») jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 (« **Assemblée générale 2022** »).

LEX & Associés, membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Paris, 21 rue Viète, 75017 Paris. Représenté par Monsieur Lionel Cohen.

Nommé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2017 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 (« **Assemblée générale 2017** ») jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022 (« **Assemblée générale 2023** »).

2.1.2 Commissaires aux comptes suppléants

BEAS, membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles, 6, place de la Pyramide, 92908 Paris-La Défense Cedex. Suppléant de Deloitte & Associés.

Nommé par l'**Assemblée générale 2016** jusqu'à l'**Assemblée générale 2022**.

Monsieur Jérémy Younès, né le 5 août 1976 à Fontenay-sous-Bois (94), membre de la Compagnie régionale des Commissaires

aux comptes de Paris, demeurant 118 boulevard de Courcelles, 75017 Paris. Suppléant de LEX & Associés

Nommé pour la première fois par l'Assemblée générale ordinaire du 30 juin 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010 (« **Assemblée générale 2011** ») et renouvelé dans ses fonctions lors de l'**Assemblée générale 2017** jusqu'à l'**Assemblée générale 2023**.

2.2 Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Néant.

Facteurs de risques

3.1	Synthèse des risques par catégorie et criticité	10
3.2	Risques liés aux activités de la Société	11
3.3	Risques liés à l'environnement réglementaire dans lequel intervient la Société	16
3.4	Risques financiers	20
3.5	Risques liés à l'organisation, à la structure et à la gouvernance de la Société	23
3.6	Risques liés à l'épidémie de COVID-19	25
3.7	Assurances et couvertures des risques	26
3.8	Faits exceptionnels et litiges	29



3.1 Synthèse des risques par catégorie et criticité

La Société exerce ses activités dans un environnement évolutif comportant des risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le document d'enregistrement universel, y compris les facteurs de risques

décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquiescer des actions de la Société.

Conformément à la réglementation « Prospectus 3 », seuls les risques significatifs et spécifiques à la Société sont présentés dans le présent chapitre.

3.1.1 Méthode d'analyse des risques

Dans le cadre de la préparation du présent document d'enregistrement universel, la Société a procédé à une revue des risques qui lui sont propres et qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

Pour chacun des facteurs de risques identifiés, la Société a procédé à l'analyse du risque brut, tel qu'il existe dans le cadre de l'activité de la Société et pris en compte les mesures de gestion dudit risque afin d'évaluer un risque résiduel net pour chacun de ces risques.

L'exercice d'analyse des risques a permis à la Société de résumer les principaux risques résiduels nets et de les regrouper en quatre catégories : les risques liés aux activités, les risques liés à l'environnement réglementaire, les risques financiers, et les risques liés à l'organisation de la Société. En outre, le risque spécifique lié à l'épidémie de COVID-19 ajouté en 2019 a été actualisé dans ce présent document du fait de la persistance de ce risque au cours de l'exercice 2021.

Les risques résiduels nets ont été, *in fine*, affectés d'un coefficient de criticité : combinaison de leur probabilité de survenance et de leur impact négatif sur la Société à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel.

3.1.2 Tableau de synthèse des risques

Le tableau ci-après résume les principaux facteurs de risques identifiés par la Société et indique, pour chacun d'eux, leur coefficient de criticité. La probabilité de survenance des risques est évaluée sur trois niveaux (« faible », « modérée » et « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif est évaluée sur

quatre niveaux (« faible », « modéré », « élevé » et « critique »). Dans chacune des quatre catégories susmentionnées, les risques ont été classés en fonction de ces différents niveaux, les risques avec la probabilité de survenance la plus élevée et l'impact négatif le plus élevé étant placés en premier.

Facteurs de risques	Probabilité de survenance	Impact négatif	Référence
● Risques liés aux activités			3.2
Risque lié à l'approche thérapeutique retenue	Élevée	Critique	3.2.1
Risque lié à la réalisation d'essais cliniques	Élevée	Critique	3.2.2
Risque lié au recrutement des patients	Élevée	Critique	3.2.3
Risque lié à la mise sur le marché des produits	Modérée	Critique	3.2.4
Risque lié à la production des vecteurs	Modérée	Élevé	3.2.5
Risque lié à la concurrence sur les marchés visés	Modérée	Élevé	3.2.6
● Risques liés à l'environnement réglementaire			3.3
Risque lié à un cadre réglementaire évolutif	Élevée	Critique	3.3.1
Risque lié à l'obtention et au maintien des droits de PI*	Modérée	Élevé	3.3.2
Risque lié aux violations/évolutions des droits de PI*	Modérée	Modéré	3.3.3
Risque lié à la mise en jeu de la responsabilité	Modérée	Modéré	3.3.4
Risque lié à la protection des données confidentielles	Faible	Modéré	3.3.5

Facteurs de risques	Probabilité de survenance	Impact négatif	Référence
● Risques financiers			3.4
Risque de liquidité	Élevée	Critique	3.4.1
Risque de volatilité	Élevée	Faible	3.4.2
Risque lié au Crédit d'Impôt Recherche	Modérée	Élevé	3.4.3
Risque de dilution	Modérée	Modéré	3.4.4
Risque de change	Modérée	Modéré	3.4.5
● Risques liés à l'organisation			3.5
Risque de dépendance aux tiers	Élevée	Élevé	3.5.1
Risque de dépendance au succès du LYS-SAF302	Modérée	Élevé	3.5.2
Risque de gestion de la croissance	Modérée	Modéré	3.5.3
Risque lié à la cybersécurité et systèmes d'information	Faible	Faible	3.5.4
● Risques liés à l'épidémie de COVID-19	Élevée	Modéré	3.6

* PI : Propriété Intellectuelle

3.2 Risques liés aux activités de la Société

3.2.1 L'approche thérapeutique retenue par la Société est nouvelle et innovante

Spécificité de l'exposition et description du risque

L'approche thérapeutique retenue par la Société pour le développement de ses deux principaux candidats médicaments repose sur l'utilisation de vecteurs dérivant de virus adéno-associés (« AAV ») dont l'administration nécessite une intervention chirurgicale qui permet d'injecter le candidat médicament au cœur du système nerveux central (SNC). Cette administration a lieu une seule fois : il s'agit donc d'une administration unique, à la différence d'approches thérapeutiques plus classiques – et inexistantes pour les maladies cibles de la Société – liées à l'administration répétée de molécules chimiques.

Tout problème lors du processus d'utilisation ou d'administration du candidat médicament par la Société ou, plus largement, dans

le cadre de l'administration par AAV d'un candidat thérapeutique par une autre société du secteur, pourrait rendre la Société moins attrayante aux yeux de partenaires ou employés potentiels, y compris des chercheurs scientifiques, des universités ou des patients. Ces effets indésirables pourraient également conduire les autorités réglementaires à restreindre ou interdire l'utilisation de ces candidats médicaments ou de candidats médicaments similaires. Cela pourrait limiter l'accès de la Société à de nouveaux programmes de développement ou restreindrait les opportunités de marché, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'image de la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Mesures de gestion du risque

L'essai de Phase 1/2 dans le traitement de la MPS IIIA, mené par la Société en 2011, a permis de démontrer la faisabilité et la sécurité de la procédure d'administration de son candidat

médicament LYS-SAF301 par voie intracrânienne. De plus, cette procédure d'administration est déjà utilisée sans problème dans d'autres indications.

3.2.2 La réalisation d'essais précliniques et cliniques est complexe et l'issue de ces essais est incertaine

Spécificité de l'exposition et description du risque

La Société mène des programmes précliniques et cliniques ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de nouveaux candidats médicaments contre les maladies rares et génétiques du système nerveux central pour lesquelles il n'existe actuellement aucune solution

thérapeutique. Le développement d'un candidat médicament reste un processus long et onéreux dont l'issue est incertaine, pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et la commercialisation du produit.



Avant d'être mis sur le marché en Europe ou aux États-Unis, tout produit est soumis à des études précliniques et essais cliniques rigoureux et à un processus d'approbation réglementaire étendu conduit par l'*European Medicines Agency* (« EMA ») en Europe, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (« ANSM ») en France ou la *Food and Drug Administration* (« FDA ») aux États-Unis.

Les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire la réalisation d'essais supplémentaires. Parmi les facteurs pouvant influencer le processus d'autorisation par les autorités réglementaires, on peut notamment citer les facteurs suivants :

- la thérapie génique reste une approche innovante et il ne peut donc y avoir aucune garantie sur la durée des essais, le nombre de patients et les autres paramètres qui seront fixés par les autorités réglementaires pour démontrer l'innocuité et l'efficacité des candidats médicaments;
- les exigences réglementaires, notamment celles régissant les produits thérapeutiques, la thérapie génique, et en particulier l'utilisation de gènes spécifiques, les essais cliniques en populations pédiatriques, et les interventions chirurgicales, sont incertaines. Elles ont fait l'objet de modifications fréquentes par le passé et sont susceptibles d'être modifiées de nouveau à l'avenir;
- à chaque étape du développement d'un candidat médicament en phase d'essai clinique, il existe un risque important d'échec pouvant remettre en cause la poursuite du développement. Les autorités réglementaires compétentes peuvent à tout moment suspendre les essais cliniques si elles considèrent que les patients sont exposés à des risques de santé trop importants ou si elles identifient des déficiences dans la conduite des essais cliniques ou dans le cadre de leurs vérifications;
- le coût par patient des essais cliniques, notamment dans le domaine de la thérapie génique, est très élevé, en particulier dans les phases cliniques tardives (Phase 2/3 ou Phase Pivot) qui requièrent des échantillons de population plus larges pour démontrer la preuve du bénéfice thérapeutique. Ces coûts pourraient excéder les ressources de la Société qui devrait alors chercher des financements additionnels. Il n'est pas certain que de tels financements puissent être obtenus par la Société.

Des études précliniques et des essais cliniques de Phase 1/2 ayant donné de bons résultats ne garantissent pas que les futurs essais cliniques donneront les mêmes résultats ou fourniront les

informations attendues pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'un candidat médicament.

À la date du présent document d'enregistrement universel, seul le candidat médicament LYS-SAF302 de la Société est en cours de Phase Pivot. L'essai clinique de Phase 1/2⁽¹⁾ sur le candidat médicament de première génération, LYS-SAF301, a concerné un nombre limité de patients. En raison de la taille limitée de l'échantillon, les résultats de la Phase 1/2 de cet essai clinique pourraient ne pas être indicatifs des résultats des essais cliniques futurs de la Société, en particulier de ceux de la Phase Pivot menée par la Société en vue de l'enregistrement de son candidat médicament LYS-SAF302.

Dans le cadre de l'étude AAVance avec le candidat-médicament LYS-SAF302, le recrutement a été interrompu en juin 2020 à la demande de la FDA et du DSMB du fait de l'observation par IRM de signaux localisés aux points d'injection intracérébraux. Au moment de cette demande de suspension, la cohorte principale de l'étude était déjà complète et tous les patients traités continuent dans l'étude et sont suivis selon le protocole. La Société a réalisé un travail de collecte et d'analyse des informations nécessaires pour comprendre les signaux observés par IRM et évaluer l'impact clinique, le cas échéant. La taille des lésions dans la substance blanche observées près des points d'injection des patients traités s'est stabilisée ou a diminué chez tous les patients à partir de 12 mois après le traitement selon les conclusions de l'analyse centrale d'IRM, et aucun symptôme clinique important n'a été directement attribué à ces lésions selon l'évaluation de la Société.

Par ailleurs, la Société a fait le choix de considérer l'utilisation des données issues des études d'Histoire Naturelle comme données de contrôle externe, en lieu et place de groupes de contrôle internes, conformément à une pratique observée dans le domaine des maladies rares, associée à des mesures spécifiques pour s'assurer de la robustesse du groupe de contrôle (Cf. Paragraphe 5.2.1 du présent document d'enregistrement universel). Cette stratégie, même si elle a été récemment acceptée pour une autre société de thérapie génique, est relativement novatrice et il n'est pas certain que les données qui seront obtenues par la Société soient suffisamment robustes pour servir de groupe de contrôle externe.

L'issue de ces essais est donc incertaine. Tout échec ou retard lors de l'une des différentes phases cliniques pourrait retarder le développement et la commercialisation du candidat médicament concerné, voire entraîner l'arrêt de son développement. Ceci serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Mesures de gestion du risque

Dans le cas des maladies rares, les autorités peuvent décider d'assouplir, à leur convenance, le processus d'autorisation réglementaire d'un candidat médicament afin de permettre l'accès plus rapide à un traitement potentiel adressant un important besoin médical insatisfait. À ce titre, les deux candidats

médicaments de la Société, LYS-SAF302 et LYS-GM101, ont obtenu le statut de Médicament Orphelin aux États-Unis et en Europe ainsi que la désignation *Fast Track* et de maladie pédiatrique rare par la FDA.

(1) L'essai clinique P1-SAF-301 de Phase 1/2 a en effet permis de mettre en évidence des profils positifs d'innocuité et de tolérance et des premiers résultats d'efficacité encourageants (Cf. Paragraphe 5.2.1 du présent document d'enregistrement universel)

La Société a également consulté les agences d'approbation réglementaire en Europe et aux États-Unis concernant l'utilisation des données issues des études d'Histoire Naturelle comme données de contrôle externe. À ce stade, ni l'EMA pour

l'Europe, ni la FDA pour les États-Unis n'ont remis en cause cette hypothèse de groupe de contrôle externe pour la Phase Pivot dans la MPS IIIA.

3.2.3 Le recrutement et le maintien des patients pour les essais cliniques pourraient se révéler difficiles

Spécificité de l'exposition et description du risque

Le calendrier et le succès des essais cliniques de la Société dépendent de ses capacités à identifier, recruter et maintenir les patients à inclure dans ses essais. Eu égard au caractère rare des pathologies ciblées à ce jour par la Société, un nombre relativement limité de patients devrait être nécessaire à la réalisation des études cliniques. Toutefois, le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique étant très limité, le recrutement pourrait se révéler difficile.

Une fois recrutés, les patients participant à ces essais peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. L'analyse des résultats de ces essais pourrait alors ne plus avoir de portée statistique suffisante. Afin de pallier ces difficultés, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques, ce qui pourrait complexifier le suivi et augmenter les coûts et les délais des essais. Les maladies ciblées par la Société étant graves et sévères, certains patients pourraient également décéder prématurément pendant la phase d'essai clinique. La Société devrait alors recruter de nouveaux patients et pourrait avoir à mener des analyses complémentaires afin de démontrer que son candidat médicament n'est pas à l'origine de ce ou ces décès.

Mesures de gestion du risque

Afin de limiter ce risque, la Société dispose d'un important réseau de chercheurs, leaders d'opinion, centres de soins, associations de patients, qui devrait lui permettre de mener à bien le recrutement de ses patients dans les délais prévus.

De plus, la Société s'appuie sur une équipe interne spécialisée et très expérimentée en matière d'accès aux patients qui a conduit avec succès le recrutement des patients pour la Phase Pivot dans la MPS IIIA avec un total de 19 patients recrutés et traités dès la fin du premier trimestre 2020.

Dans le cadre de l'essai clinique adaptatif avec LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1, trois centres ont été ouverts au Royaume-Uni, aux États-Unis et en France, dans

Par ailleurs le recrutement et le suivi des patients pourraient être rendus plus difficiles en cas d'événements susceptibles d'affecter la mobilité des patients, ce qui a été le cas avec l'épidémie de COVID-19 (cf risque spécifique au paragraphe 3.6) et potentiellement le conflit entre la Russie et l'Ukraine. Ce conflit, qui a débuté début 2022, et les sanctions prises par les pays occidentaux à l'égard de la Russie, pourraient compliquer l'organisation des visites et le suivi des patients situés dans cette zone de conflit, et de manière plus significative si le conflit s'étendait à d'autres territoires d'Europe de l'Est. Il pourrait également priver la Société du recrutement de nouveaux patients provenant de cette zone géographique.

La matérialisation d'un des risques mentionnés ci-dessus pourrait conduire la Société à devoir suspendre ou cesser ses essais cliniques, si elle ne réussissait pas à recruter un nombre suffisant de patients pour participer aux essais cliniques requis par la FDA ou l'EMA ou toute autre autorité réglementaire, et l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation du candidat médicament pourraient être retardées ou ne pas aboutir.

lesquels trois patients ont été traités à la date du présent document. Au total, la Société prévoit d'inclure dans des centres aux États-Unis et en Europe un total de 16 patients atteints de la forme infantile précoce ou tardive de la gangliosidose à GM1.

Le conflit en Ukraine et les sanctions prises par les pays occidentaux à l'égard de la Russie ont pour le moment eu peu d'impact sur le déroulement des études cliniques de la Société. Néanmoins l'un des patients traités dans le cadre de l'essai clinique avec LYS-GM101 est originaire de Russie et l'organisation de ses voyages en Europe pour le suivi clinique, les examens et la collecte des données risque de devenir complexe. La Société étudie actuellement les scénarios à mettre en œuvre pour assurer son suivi.

3.2.4 L'obtention des AMM et de tarifications adaptées n'est pas garantie

Spécificité de l'exposition et description du risque

À ce jour, les candidats médicaments de la Société sont encore en phases précliniques ou cliniques, et aucun candidat médicament développé par la Société n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (« AMM »).

La Société exerce son activité dans un domaine réglementé par les autorités sanitaires, en particulier la FDA aux États-Unis ou l'EMA en Europe. Tous les médicaments développés par la Société nécessiteront des AMM pour chaque pays dans lequel



le médicament sera commercialisé. Par ailleurs, l'obtention de l'approbation du conseil scientifique (*Scientific Advice*) par l'EMA ne donne aucune assurance à la Société sur l'obtention d'une AMM pour le candidat médicament. La Société ne peut garantir que toute demande d'AMM sera accordée par les autorités sanitaires pour un pays donné. Le défaut d'obtention d'une AMM dans un pays donné aura pour conséquence d'empêcher la Société de commercialiser ses produits dans ledit pays.

L'obtention d'une AMM dépend de plusieurs facteurs, dont certains ne sont pas du ressort de la Société. Ces facteurs incluent, entre autres, (i) la capacité de la Société à poursuivre le développement de ses candidats médicaments en phases cliniques préliminaires ou d'amener les candidats médicaments actuellement en phase préclinique à un stade clinique ou d'une phase clinique à la suivante, (ii) la capacité de la Société ou de ses CROs* à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers adéquats, (iii) le respect des bonnes pratiques cliniques par la Société, ses CROs et ses autres partenaires, (iv) la démonstration de l'efficacité du candidat médicament et la réalisation d'études de toxicité* et morbidité*, et mortalité.

Un refus d'autorisation ou un avis négatif d'un comité pourrait suspendre ou mettre un terme à un programme de développement clinique de la Société. Une fois l'autorisation obtenue, les autorités de santé ou la Société pourraient modifier ou retirer l'AMM ou décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré du développement ou de la commercialisation du candidat médicament.

Par ailleurs, si la Société obtenait une AMM l'autorisant à commercialiser ses produits, elle pourrait néanmoins ne pas réussir à obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation de ses produits par le marché, lequel repose sur plusieurs facteurs et notamment :

- son efficacité et la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs et les patients;
- l'absence de survenance d'éventuels effets secondaires indésirables et d'interactions médicamenteuses indésirables une fois l'AMM obtenue;

Mesures de gestion du risque

Pour ses deux candidats médicaments principaux, LYS-SAF302 et LYS-GM101, la Société a obtenu la désignation de Médicament Orphelin aux États-Unis et en Europe permettant notamment à la Société de bénéficier d'une procédure d'autorisation centralisée. Ces deux médicaments ont également obtenu la désignation « *Fast Track* » les rendant éligibles à des interactions plus fréquentes, avec la FDA, à la possibilité d'un processus d'approbation accéléré, à une revue prioritaire, et à une revue en continu de la demande d'autorisation de mise sur le marché. De plus, la Société possède un département Affaires Réglementaires

- la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuel et sa bonne acceptation par les patients et leurs familles en présence notamment d'un mode d'administration intracrânien;
- le coût du traitement et les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers payants (Cf. Paragraphe ci-dessous relatif aux conditions de fixation du prix de vente des produits);
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique et le soutien des leaders d'opinion dans le domaine des maladies rares et génétiques du SNC et notamment dans la MPS IIIA et la gangliosidose à GM1; et
- le développement d'un ou plusieurs candidats médicaments concurrents pour la même indication.

Même s'ils apportaient une amélioration aux réponses thérapeutiques actuelles, si un ou plusieurs candidats médicaments de la Société n'entraînaient pas l'adhésion par le marché, dans un ou plusieurs pays, cela pourrait affecter négativement leur rentabilité ou leur potentiel commercial.

Enfin, les deux principaux candidats médicaments de la Société, LYS-SAF302 et LYS-GM101, représentent de nouvelles approches thérapeutiques et le coût des traitements peut sembler être plus élevé que celui de traitements classiques dans d'autres maladies. En outre, il existe actuellement un nombre limité de produits de thérapie génique sur le marché et il existe par conséquent moins d'expérience ou de précédents en matière de remboursement de tels traitements par des entités gouvernementales ou des tiers payeurs. La Société estime également que la pression sur les niveaux de prix et de remboursement imposée par les gouvernements et les régulateurs, en particulier aux États-Unis et en Europe, se poursuivra, ce qui pourrait compliquer la commercialisation de ses candidats médicaments qui pourraient être approuvés, à un prix acceptable pour la Société ou pour l'un quelconque de ses partenaires.

Les performances commerciales de la Société dépendront donc, en partie, des conditions de fixation du prix de vente de ses produits par les commissions et organismes publics compétents et des conditions de leur remboursement par les organismes sociaux ou les assurances privées dans les pays où la Société entend commercialiser ses produits.

constitué de cadres très expérimentés dans ce domaine. Il est notamment chargé de coordonner la constitution des dossiers réglementaires, garantir la recevabilité réglementaire de nouveaux projets, assurer une veille réglementaire et scientifique et le suivi des actions correspondantes à mettre en œuvre.

La Société suit très précisément l'évolution des politiques de tarification et de remboursement des médicaments pays par pays, la commercialisation sur plusieurs zones géographiques permettant de diluer les risques de prise en charge des médicaments de la Société.

3.2.5 Les vecteurs de thérapie génique sont complexes à produire

Spécificité de l'exposition et description du risque

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société a conclu des accords avec les sociétés Henogen (société belge rachetée par la société américaine Thermo Fisher en janvier 2021), Brammer Bio (société américaine) et RD Biotech pour l'approvisionnement des produits nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et la production des candidats médicaments et envisage de continuer à faire appel à des tiers pour externaliser ses besoins de production.

La production de ces candidats médicaments est complexe, innovante et n'a pas encore été validée pour un usage commercial. Plusieurs facteurs peuvent causer des interruptions du processus de production tels que le mauvais fonctionnement des équipements, l'interruption ou l'absence d'approvisionnement en matières premières ou leur contamination, des désastres naturels, des erreurs, notamment humaines, ou l'interruption de l'activité des fournisseurs. La complexité des processus de production, ainsi que les exigences réglementaires tenant à la

fabrication de candidats médicaments et à leur stockage soumettent la Société à des risques de production importants.

Tout problème de production, même mineur, peut mener à la fabrication d'un candidat médicament défectueux, l'échec de fabrication, ce qui résulterait en des lots défectueux ou des mises en cause de la responsabilité de la Société du fait des produits. L'existence de difficultés de production pourrait entraîner la perte de lots de production et dans certains cas le retrait de ces candidats médicaments du marché ou des délais dans le démarrage des essais cliniques.

De plus, la Société dépend également d'autres sous-traitants pour la production des matières premières nécessaires à la fabrication de ses candidats médicaments et à la réalisation de tests de qualité. Cette dépendance entraîne des risques supplémentaires auxquels la Société n'aurait pas à faire face si elle décidait de produire elle-même ses candidats médicaments.

Mesures de gestion du risque

Afin de réduire le risque lié à la production, la Société est particulièrement attentive au choix de ses partenaires industriels et à la rédaction des contrats de partenariat. La Société est notamment engagée dans une démarche consistant à mettre en place un système de contrôle des sous-traitants et fournisseurs,

comprenant notamment la signature par les deux parties d'un cahier des charges des produits et/ou services qu'ils lui fournissent, un droit d'audit ainsi qu'un accès aux données générées dans le cadre des prestations réalisées pour la Société.

3.2.6 La concurrence sur les marchés visés par la Société pourrait se développer

Spécificité de l'exposition et description du risque

Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société. Un certain nombre de solutions thérapeutiques alternatives destinées à combattre des maladies du SNC font en effet l'objet de recherches étendues. Ainsi, la Société pourrait se trouver concurrencée par différents acteurs qui développent des méthodes de traitement ou de prévention pour ces mêmes maladies. D'autres sociétés pourraient réussir à développer des candidats médicaments plus tôt, obtenir des agréments plus rapidement ou développer des candidats médicaments plus efficaces ou moins coûteux que ceux de la Société. De plus, les patients et les professionnels pourraient préférer des thérapies développées par des concurrents, ce qui pourrait réduire l'étendue du marché potentiel des candidats médicaments de la Société.

Certaines structures disposent de moyens beaucoup plus importants que ceux de la Société et pourraient décider de développer des produits concurrents en y consacrant des ressources et une expérience en matière de développement

clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importantes que celles de la Société.

À titre d'exemple dans le traitement de la MPS IIIA, et à la connaissance de la Société, trois sociétés reconnues développent à ce jour des programmes précliniques et cliniques de thérapie génique : Abeona Therapeutics (société américaine), Esteve (société espagnole) et Orchard Therapeutics (société britannique). D'autres sociétés ou établissements universitaires développent des programmes autres que de thérapie génique dans le traitement de cette maladie (Cf. Paragraphe 5.2.1.7 du présent document d'enregistrement universel).

Concernant le traitement de la gangliosidose à GM1, et à la connaissance de la Société, les sociétés ou établissements universitaires qui développent à ce jour des programmes précliniques de thérapie génique dans le traitement de la gangliosidose à GM1 sont Sio Gene Therapies (société américaine), Passage Bio (société américaine), UCFS et l'université de California Davis (Cf. Paragraphe 5.2.2.5 du présent document d'enregistrement universel).



Mesures de gestion du risque

La Société estime, sur la base des études académiques et de ses propres études précliniques et cliniques qu'elle a menées pour ses candidats médicaments, que son approche qui consiste à l'administration directe au SNC du vecteur AAVrh10 est la solution la plus appropriée en comparaison à d'autres traitements en voie de développement et a le potentiel d'offrir de meilleurs résultats dans le traitement de la MPS IIIA et de la gangliosidose à GM1.

De plus, *via* son système de veille technique, scientifique et réglementaire, la Société surveille et analyse l'évolution de la concurrence, les résultats de leurs essais cliniques et l'émergence de nouveaux acteurs et/ou approches thérapeutiques pouvant venir à terme concurrencer ses candidats médicaments.

3.3 Risques liés à l'environnement réglementaire dans lequel intervient la Société

3.3.1 Le cadre réglementaire dans lequel évolue la Société est exigeant et évolutif

Spécificité de l'exposition et description du risque

Le cadre réglementaire peut évoluer

La Société exerce son activité dans un marché fortement réglementé et ce cadre réglementaire pourrait évoluer dans des marchés clés pour la Société, notamment aux États-Unis et en Europe (Cf. Chapitre 9 du présent document d'enregistrement universel). Ces changements pourraient avoir pour conséquence une limitation des indications pour lesquelles la Société pourrait commercialiser ses produits ou empêcher toute commercialisation. Le coût de la mise en conformité avec les réglementations existantes est important et croissant. Si cette tendance continue, cela pourrait réduire la valeur économique des produits de la Société.

Par exemple, certaines autorités de santé, et en particulier la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données requises afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un candidat médicament. Ces exigences pourraient réduire le nombre de candidats médicaments répondant aux critères d'octroi d'une *New Drug Application* ou d'une AMM et ainsi le nombre de produits autorisés.

Les activités de recherche et développement pourraient être affectées ou retardées en raison de restrictions tenant aux expérimentations sur les modèles animaux

Certaines lois et réglementations requièrent des essais préalables sur les modèles animaux afin de pouvoir initier des essais sur des patients. Les essais sur les modèles animaux ont fait l'objet de plusieurs controverses et différentes associations

de défense des animaux ont tenté de mettre fin à ces essais. Dans le cas où ces démarches aboutiraient, les activités de recherche et développement de la Société pourraient être affectées ou retardées de façon significative.

La mise en conformité des candidats médicaments en raison de l'évolution du cadre réglementaire peut s'avérer longue et coûteuse

Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après l'octroi de leur AMM. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade du développement peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Si la Société ne parvenait pas à se conformer à de telles réglementations ou évolutions du cadre réglementaire, elle pourrait se voir imposer des sanctions importantes et notamment des amendes, rappels de produits, restrictions de vente, suspension temporaire ou permanente de ses activités et des poursuites pénales ou civiles.

L'obtention et le maintien du statut de Médicament Orphelin pour les candidats médicaments de la Société ne sont pas garantis

Certaines autorités de régulation américaines ou européennes peuvent octroyer le statut de « Médicament Orphelin » à des médicaments ou candidats médicaments répondant à des critères spécifiques (Cf. Paragraphe 5.3.3, Section 9.1 pour les

USA et Section 9.2 pour l'Europe). Le statut de Médicament Orphelin donne lieu à de nombreux avantages, visant précisément à inciter le développement de traitements pour les maladies orphelines.

Les deux candidats médicaments LYS-SAF302 et LYS-GM101 ont obtenu le statut de Médicament Orphelin dans chacun des deux territoires. Bien que ce statut ait été accordé aux candidats médicaments de la Société, rien ne permet de dire que les

autorités de régulation approuveront ce candidat médicament. Cela ne limite pas non plus les possibilités pour les autorités de régulation d'octroyer le statut de Médicament Orphelin aux produits de sociétés concurrentes.

Mesures de gestion du risque lié à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

La Société a renforcé son expertise en matière réglementaire par le recrutement de cadres expérimentés dans ce domaine. Le département Affaires Réglementaires a la charge de suivre la réglementation applicable et d'évaluer tous les risques associés

à l'évolution de ladite réglementation afin d'adapter les stratégies et actions de la Société à ce cadre réglementaire contraignant et évolutif.

3.3.2 L'obtention ou le maintien de droits de propriété intellectuelle nécessaires à la mise en œuvre de la stratégie de la Société n'est pas garanti

Spécificité de l'exposition et description du risque

Les droits de propriété intellectuelle de la Société sont notamment constitués par les droits de propriété intellectuelle objets de la licence concédée par REGENXBIO à la Société (Cf. Chapitre 20 du présent document d'enregistrement universel). En vertu de ce contrat, REGENXBIO a concédé à LYSOGENE une sous-licence exclusive mondiale sur certains brevets pour lesquels l'Université de Pennsylvanie a concédé une licence exclusive à REGENXBIO. La licence comme la sous-licence prendront fin, pour chaque produit, à l'invalidation de chaque brevet couvrant le produit licencié ou à l'expiration du brevet en 2022 dans chacun des pays concernés. Cette date correspondant à la date à laquelle le brevet sera dans le domaine public, il n'est donc pas utile pour la Société d'envisager la conclusion d'un avenant au contrat conclu avec REGENXBIO afin d'en prolonger la durée. Cette licence concerne la mise au point d'une thérapie génique dans la maladie MPS IIIA utilisant le vecteur AAVrh10.

Dans le cas où la licence consentie à REGENXBIO serait résiliée ou remise en cause, les droits sous-licenciés par REGENXBIO à LYSOGENE seraient diminués ou supprimés et le droit de commercialiser et de développer les produits objets de la

licence serait affecté, ce qui pourrait retarder le développement du LYS-SAF302, son accès au marché et engendrerait des coûts supplémentaires.

En complément de cette licence, le programme de développement de la Société pourrait nécessiter l'obtention et le maintien d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. Or, l'acquisition de droits de propriété intellectuelle est une activité compétitive pour laquelle plusieurs autres sociétés mieux établies pourraient poursuivre une stratégie identique à celle de la Société et acquérir des droits considérés comme attrayants pour elle. Ces sociétés pourraient avoir un avantage compétitif par rapport à la Société en raison de leur taille, leurs ressources financières ou un développement clinique plus important.

Si la Société ou ses cocontractants ne parvenaient pas à maintenir la licence en place, respecter les différentes étapes de développement qui y sont stipulées, ou acquérir de nouveaux droits de propriété intellectuelle nécessaires aux activités, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses perspectives, sa situation financière ou son développement.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société apporte une attention particulière à la gestion de la propriété intellectuelle en s'appuyant sur ses équipes internes et sur des cabinets conseils

externes qui l'assistent dans la rédaction des contrats et la défense de ses intérêts en matière de propriété intellectuelle.

3.3.3 La Société pourrait se trouver dans une situation de violation de droits de propriété intellectuelle notamment dans le cadre d'une réglementation évolutive

La croissance de l'industrie des biotechnologies et la multiplication corrélative du nombre de brevets délivrés augmentent le risque qu'un ou plusieurs tiers considèrent que les candidats médicaments ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle et le risque qu'un ou plusieurs tiers intentent une action à l'encontre de la Société afin de protéger leurs droits de propriété intellectuelle.

Par ailleurs, conformément à la législation en vigueur aux États-Unis avant mars 2013, les brevets étaient accordés au premier

inventeur à les concevoir. À partir de mars 2013, les États-Unis ont adopté un régime « premier à déposer » susceptible d'entraîner des incertitudes devant le United States Patent and Trademark Office (USPTO) ou les tribunaux américains s'agissant de la brevetabilité ou de la validité d'inventions couvertes par des demandes de brevets ou des brevets américains.



La Société ne peut pas garantir, que ce soit en France ou dans d'autres pays :

- que ses candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation ne contrefont ou ne violent, totalement ou partiellement, aucun brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à un ou plusieurs tiers ;
- qu'un tiers détenteur de brevets ou autres droits de propriété intellectuelle couvrant tout ou partie des candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation de la Société, accordera une licence à la Société ;
- qu'un ou plusieurs tiers n'intenteront pas d'action contre la Société quand bien même ces actions seraient malveillantes ou sans fondement ; et
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits similaires antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre ou de restreindre ou empêcher, totalement ou partiellement, l'utilisation par la Société de ses marques, ses noms de domaines ou autres droits similaires.

Toute réclamation faite à l'encontre de la Société relative aux licences, notamment de droits de propriété intellectuelle, qui lui sont concédées ou qu'elle concède ou à ses droits de propriété intellectuelle ou à ceux d'un ou plusieurs tiers, quelle qu'en soit l'issue, pourrait engendrer des coûts substantiels, et nécessiter une mobilisation importante de l'équipe dirigeante ainsi que compromettre la réputation de la Société et sa situation financière. Certains concurrents, disposant de ressources plus importantes que celles de la Société, pourraient être capables de mieux

supporter les coûts d'une telle procédure et d'intenter de telles actions dans le but d'obtenir des avantages conséquents sur le marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa crédibilité ou sa réputation, sa capacité à procéder à de nouvelles levées de fonds ou sa situation financière.

Par ailleurs, en cas de condamnation dans le cadre d'un litige sur ses droits de propriété intellectuelle, la Société pourrait être contrainte de :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits litigieux dans une zone géographique donnée ;
- développer ou obtenir des technologies alternatives, revoir sa conception ou, dans le cas de litiges concernant des marques déposées, renommer ses produits ; et
- solliciter une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue ou seulement à des conditions économiquement défavorables pour la Société.

Enfin, les lois et réglementations, et droits en découlant, applicables aux licences et autres droits de propriété intellectuelle sont soumis à des modifications, variations, réductions ou autres évolutions en France ou dans d'autres pays, sans préavis ni indemnité versée à la Société. Si des droits de propriété intellectuelle variaient, étaient réduits ou modifiés, notamment en ce qui concerne la durée des brevets et licences, la Société pourrait subir une diminution de la valeur de ses brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle ce qui, en conséquence, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière ou son développement.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société apporte une attention particulière à la gestion de la propriété intellectuelle en s'appuyant sur ses équipes internes et sur des cabinets conseils

externes qui l'assistent dans la rédaction des contrats et la défense de ses intérêts en matière de propriété intellectuelle.

3.3.4 La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu du fait des produits

Spécificité de l'exposition et description du risque

Le développement et la commercialisation de produits expose la Société à une mise en jeu de sa responsabilité du fait des produits

La Société est et sera exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique, de la fabrication et de la commercialisation de ses produits. Sa responsabilité pourrait ainsi par exemple être engagée par des patients participant aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus. En outre, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée en raison d'effets secondaires non

détectés causés par l'interaction de l'un des produits de la Société avec d'autres médicaments à la suite de la mise sur le marché d'un de ses candidats médicaments. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits.

La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants

La Société fait appel et fera appel à des neurochirurgiens, à des cocontractants et à des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Cela l'expose à toute demande potentielle

concernant les activités et le respect de leurs obligations par lesdits partenaires sur lesquels la Société n'a pas ou peu de contrôle.

Par exemple, les cocontractants et les sous-traitants et notamment les neurochirurgiens utilisent certains matériels réglementés ou des matières dangereuses, des toxines, des agents chimiques et biologiques dans le cadre de leur contrat avec la Société. S'ils ne manipulent pas ces matériels ou matières réglementées de manière appropriée ou sûre, la responsabilité de la Société pourrait être engagée. De même, la Société pourrait être tenue pour responsable de tout ou partie des dommages, blessures ou décès résultant d'un accident impliquant un cocontractant ou un sous-traitant.

La Société est soumise à des lois et réglementations relatives à l'usage, la fabrication, le stockage, la manutention et à l'élimination de substances dangereuses et de déchets. Ainsi, il existe donc, potentiellement, non seulement des risques en termes de santé (maladies professionnelles) liés à la manipulation par les sous-traitants de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication mais aussi des risques environnementaux liés à la

contamination de l'environnement. La Société pourrait être amenée à supporter des dépenses significatives pour être en conformité avec les dispositions du droit de l'environnement actuellement en vigueur ou à venir.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des diverses matières nécessaires à son activité satisfont aux normes prescrites par les lois et règlements en vigueur, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. La responsabilité encourue pourrait excéder le plafond de couverture fixé par les assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci. Toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit couverte ou non par les assurances souscrites, pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Mesures de gestion du risque

Compte tenu des risques potentiels liés à l'utilisation de ses produits, la Société fait de la sécurité des patients un impératif. La Société a ainsi le souci de mettre sur le marché des produits de qualité, conformes aux normes en vigueur. Pour protéger les patients, la Société s'assure que la politique de gestion du

risque produit est bien appliquée par l'ensemble des collaborateurs et des sous-traitants. La Société a souscrit une assurance responsabilité civile destinée à couvrir les frais ou les dépenses associés aux possibles litiges.

3.3.5 La responsabilité de la Société pourrait être engagée en raison d'un défaut de protection des données personnelles ou des informations confidentielles qu'elle détient directement ou indirectement

Spécificité de l'exposition et description du risque

Dans le cadre de ses activités, la Société est amenée à collecter, traiter, utiliser ou transférer des données à caractère personnel. Une partie importante des données à caractère personnel que la Société peut être amenée à utiliser est gérée par des tierces parties notamment les CROs dans le cadre des essais cliniques.

De plus, la Société détient certaines informations telles que des secrets commerciaux, notamment des technologies, procédés, expertises ou encore données non brevetables et/ou non brevetées. Dans le cadre de contrats de collaboration ou d'accords de confidentialité conclus entre la Société et des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, certaines de ces informations confidentielles, notamment des données concernant ses méthodes, ses produits et candidats médicaments peuvent leur être confiées afin, par exemple, de mener certaines études précliniques ou essais cliniques.

La Société ne peut garantir que ces tiers protégeront ses droits de propriété intellectuelle et les secrets commerciaux ou respecteront ses engagements pris au terme des accords de confidentialité. La Société ne peut également pas garantir avoir mis en œuvre des solutions et protections appropriées contre la divulgation de ses secrets commerciaux.

À ce titre, dans le cadre de son étude d'Histoire Naturelle dans la maladie MPS IIIA, la Société a conclu des contrats de prestations de services donnant accès aux cocontractants à diverses informations médicales confidentielles sur les patients recrutés. Bien qu'ils soient tenus à une obligation de confidentialité contractuelle, la Société ne peut garantir que ses cocontractants protégeront les secrets médicaux ou respecteront les engagements pris aux termes de leurs contrats.

Au sein de l'Union européenne, la collecte et l'utilisation de données à caractère personnel relatives à la santé sont régies par les dispositions du Règlement général sur la Protection des Données (UE) 2016/679 (« RGPD »). Le RGPD s'applique au traitement de données à caractère personnel, y compris données de santé, par (i) des sociétés établies au sein de l'Union européenne, ou dans certains cas, par (ii) des sociétés établies en dehors de l'Union européenne traitant des données relatives à des personnes qui se trouvent sur le territoire de l'Union européenne.

Le RGPD encadre également le transfert de données personnelles vers certains pays situés en dehors de l'Union européenne – notamment les États-Unis qui ne sont pas considérés par la Commission européenne comme garantissant un niveau de protection suffisant en termes de données



personnelles – en exigeant notamment la mise en place (i) de clauses contractuelles types avec le destinataire des données ou (ii) de règles internes pour les transferts intragroupes. Ces mécanismes permettent d'imposer des obligations strictes au destinataire des données, ce afin de garantir un niveau de protection suffisant.

Aux États-Unis, de nombreuses lois et réglementations fédérales et étatiques – y compris les lois fédérales sur la confidentialité des renseignements liés à la santé, les lois étatiques en matière de notification des atteintes à la protection des données et lois fédérales et étatiques sur la protection des consommateurs, régissant la collecte, le traitement, la divulgation et la protection des données de santé et autres données personnelles – pourraient s'appliquer aux opérations de la Société ou à celles de ses partenaires.

Le respect des lois et réglementations européennes et américaines en matière de protection des données pourrait

obliger la Société à assumer des obligations lourdes dans le cadre de ses contrats, restreindre sa capacité de collecte, de traitement et de divulgation de données personnelles ou, dans certains cas, avoir une incidence sur sa capacité à opérer dans certains pays. De plus, les patients participant à des essais cliniques, les salariés et autres personnes auprès ou au sujet desquelles la Société ou des partenaires potentiels auraient obtenu des données personnelles, ainsi que les fournisseurs qui partageraient ces données avec la Société, pourraient limiter la capacité de la Société à collecter, traiter et divulguer ces données.

Si la Société ne se conformait pas à l'ensemble des lois, réglementations et normes en matière de protection des données personnelles, elle pourrait voir sa responsabilité engagée et des sanctions administratives, civiles ou pénales pourraient être prononcées à son encontre ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, sa réputation et ses perspectives.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société apporte une attention particulière à la rédaction des contrats de partenariat et aux clauses de confidentialité en s'appuyant sur une équipe juridique externe dédiée et sur la grande expertise technique des équipes opérationnelles au sein de la Société.

La Société a fait appel à un prestataire spécialisé en RGPD et gestion des données pour réaliser un diagnostic complet et une mise en conformité avec ses obligations en matière de protection des données est en cours.

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de liquidité

Spécificité de l'exposition et description du risque

La Société a pour activité de développer des produits innovants ce qui implique une phase de recherche et développement de plusieurs années sans chiffre d'affaires commercial. La Société est ainsi structurellement déficitaire depuis sa création et estime qu'elle devrait continuer à constater des pertes à moyen terme. Au 31 décembre 2021, dans les comptes sociaux, la perte nette s'est élevée à 11,4 millions d'euros et le montant total des déficits fiscaux reportables s'établit à 74,5 millions d'euros.

Historiquement, la Société a financé son développement principalement en fonds propres par voie d'augmentations de capital (Cf. Section 8.1 du présent document d'enregistrement universel) et moyennant l'obtention d'aides publiques à l'innovation et le remboursement de créances de Crédit d'Impôt Recherche. La Société a également signé en 2018 un contrat de collaboration et de licence avec la société nord-américaine Sarepta Therapeutics Inc. (« SAREPTA ») (Cf. Paragraphe 20.1.1 du présent document d'enregistrement universel) et, au terme de l'accord aura reçu de sa part des versements pour un montant total de 50 millions de dollars (45 millions d'euros) destinés à financer l'étude pivot de LYS-SAF302 dans la MPS IIIA. La Société a annoncé la résiliation de cet accord en janvier 2022,

avec effet au 11 juillet 2022, ce qui lui permettra de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de LYS-SAF302 aux États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe qui avaient été cédés à SAREPTA.

La Société a également conclu le 24 décembre 2021, un accord de prêt de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI), composé de trois tranches successives lui permettant de financer son développement de manière cadencée sur 2022 et 2023. La première tranche de 3 millions d'euros a été tirée par la Société le 15 février 2022.

Au 31 décembre 2021, la Société dispose d'une trésorerie de 12,3 millions d'euros. Dans le cadre de l'établissement du présent document d'enregistrement universel, la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère disposer d'une liquidité suffisante pour financer son activité jusqu'au premier trimestre 2023 en supposant le tirage de la deuxième tranche de 5 millions d'euros du financement BEI. Les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ont donc été arrêtés en application du principe de continuité d'exploitation.

Au-delà de l'horizon précité, la Société pourrait se trouver dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance. Elle pourrait alors avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires dans des conditions et selon des facteurs sur lesquels la Société n'exerce pas de contrôle.

Les marchés financiers sont particulièrement sous pression depuis le début de l'année 2022 en raison du conflit en Ukraine et du risque d'inflation élevé. La capitalisation boursière de la Société étant affectée, une baisse marquée et prolongée du cours de bourse de la Société pourrait limiter sa capacité à lever du capital sur le marché.

Mesures de gestion du risque

La Société gère son plan de financement de manière très active, tout particulièrement dans l'environnement actuel de volatilité élevée des marchés financiers. La Société a ainsi diversifié ses solutions de financements en recourant davantage à des instruments de dette afin d'être moins dépendante des financements dilutifs.

En 2021, LYSOGENE a levé plusieurs financements non dilutifs lui permettant de renforcer immédiatement sa position de trésorerie avec un Prêt Garanti par l'État (PGE) de 5,0 millions d'euros reçu en février 2021, un prêt Innovation de Bpifrance de 3,0 millions d'euros reçu en novembre 2021 et une avance remboursable de 1,3 million d'euros dont 0,9 million d'euros versé en novembre 2021 et le solde de 0,4 million d'euros

débloqué en 2024. La Société a également conclu en décembre 2021 un accord de prêt de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI), composé de trois tranches successives lui permettant de financer son développement de manière cadencée sur 2022 et 2023.

Pour étendre encore son horizon de trésorerie, la Société envisage également de mettre en place, dans des conditions choisies, des financements supplémentaires, notamment au travers d'augmentations de capital publiques ou privées, de financements bancaires ou obligataires, de contrats de collaboration, licences et développement ou d'autres formes de financements.

3.4.2 Risque de volatilité

Spécificité de l'exposition et description du risque

Les actions des sociétés de biotechnologie sont particulièrement volatiles et il est possible que cette situation perdure. Le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur des biotechnologies. Les facteurs suivants pourraient notamment avoir une influence significative sur la volatilité et le cours de l'action :

- les résultats des études précliniques et essais cliniques de la Société ou ceux des sociétés concurrentes et plus généralement les résultats publiés concernant les produits de traitement des maladies rares et génétiques du SNC ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité des produits de la Société et/ou de ses concurrents ;

- les décisions réglementaires notamment celles régissant l'industrie pharmaceutique ou le domaine des maladies rares et génétiques du SNC ;
- des variations des perspectives de la Société ou de celles de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- l'annonce par la Société ou ses concurrents, d'innovations technologiques ou de la commercialisation de nouveaux produits ;
- les développements concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents, y compris sur le plan contentieux ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société et/ou de l'équipe dirigeante de la Société.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société apporte une attention particulière à la gestion de la communication auprès des investisseurs. La Société s'appuie sur une Direction financière

renforcée et expérimentée qui a la charge notamment des relations investisseurs, de la communication et de la veille concurrentielle.

3.4.3 Risque lié au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») accordé par l'État français

Spécificité de l'exposition et description du risque

La Société bénéficie du CIR qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de

recherche, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.



Au titre des exercices 2020, 2019 et 2018, la Société a bénéficié d'un CIR de 3 249 milliers d'euros, 2 981 milliers d'euros et 2 310 milliers d'euros respectivement. La Société a demandé le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2021 pour un montant de 3 219 milliers d'euros et est dans l'attente du remboursement par l'Administration fiscale à la date du dépôt du présent document d'enregistrement universel.

Bien que, compte tenu de la nature de ses activités, la Société soit confiante dans son éligibilité au dispositif du CIR, elle ne

peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement qu'elle a retenus alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Elle ne peut non plus exclure que le CIR soit remis en cause (au titre des exercices passés ou à venir) par un changement de réglementation. Si une telle situation devait se produire, elle pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

Mesures de gestion du risque

Lors de la contractualisation des relations avec ses partenaires industriels et scientifiques, la Société s'assure – dans le cadre des dispositifs de contrôle interne – de leur éligibilité aux mécanismes du CIR. Les demandes de remboursement du CIR sont documentées et présentées à l'Administration fiscale française par

le cabinet d'expertise-comptable en charge de la production des comptes sociaux et font l'objet de revues régulières.

Il est également important de mentionner que la Société a bénéficié du remboursement des Crédits d'Impôt Recherche depuis sa création et que ces créances ont toujours été remboursées par l'Administration dans l'année de la demande.

3.4.4 Risque de dilution

Spécificité de l'exposition et description du risque

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des actions gratuites, des bons de souscription d'actions, des options de souscription d'actions et des obligations convertibles en actions, étant précisé que les obligations convertibles en actions ont été intégralement converties lors de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris (Cf. Sections 16.1 et 19.1 du présent document d'enregistrement universel). Au 31 décembre 2021, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 1 519 885 actions ordinaires nouvelles, générant alors une dilution environ égale à 8,1 % du capital social sur une base pleinement diluée (Cf. Section 19.1 du présent document d'enregistrement universel).

Par ailleurs, l'exercice des délégations conférées au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire en date du 25 juin 2021 pour conduire une ou plusieurs augmentations de capital pourrait entraîner une dilution supplémentaire (voir Section 19.1 du présent document d'enregistrement universel).

Également, l'accord de prêt signé avec la Banque Européenne d'Investissement, décrit au Paragraphe 3.4.1, prévoit l'émission de bons de souscription (BSA) au profit de l'institution, dont le nombre variera en fonction de la tranche et du cours de l'action de la Société. Les bons de souscription auront une maturité de 20 ans et seront exerçables 5 ans après la date de décaissement de la première tranche, ou à l'occurrence de certains événements limitant ainsi les risques de dilution à court terme pour les actionnaires.

Dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires ou d'opérer des levées de fonds nécessaires à la mise en œuvre de sa stratégie, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou à l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, sa capacité à trouver des financements futurs, ses résultats ou son développement.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société mène une réflexion stratégique sur les modes de financements supplémentaires à rechercher et mettre en place afin de réduire l'effet dilutif lié aux financements par augmentation de capital et notamment les

financements *via* les instituts et associations de recherche scientifique, les institutions de l'Union européenne, des financements obligataires et autres financements non dilutifs.

3.4.5 Risque de change

Spécificité de l'exposition et description du risque

La Société prépare ses comptes en euros et utilise cette devise dans son quotidien opérationnel. Elle est toutefois exposée au risque de change lié à l'évolution de la parité EUR/USD au

regard de certains contrats de prestations facturées en USD. L'exposition à d'autres devises que l'USD est négligeable.

Au titre de l'exercice 2021, environ 14% des achats et autres charges externes ont été réalisés en USD contre 17% en 2020. Les effets de change ont un impact non significatif sur la situation nette de la Société qui n'a pas mis en place, à ce stade, d'instrument de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

Mesures de gestion du risque

La Société suit quotidiennement l'ensemble de ses dépenses et son exposition au dollar américain. En 2021, le montant des achats et autres charges externes a été sensiblement réduit, ce qui a conduit la Société à convertir une partie importante de sa

Dans le cadre du développement de son candidat médicament LYS-SAF302, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'international ne conduise à une plus grande exposition au risque de change et devrait alors envisager de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

trésorerie USD en EUR afin de ne conserver en USD que les montants nécessaires aux futures dépenses en USD. Ainsi, la Société a considérablement réduit son exposition au risque de change.

3.5 Risques liés à l'organisation, à la structure et à la gouvernance de la Société

3.5.1 La Société est dépendante de tiers pour la réalisation des essais cliniques, le développement, la fabrication et la commercialisation future de ses produits

Spécificité de l'exposition et description du risque

La Société n'a pas la capacité de conduire elle-même tous les aspects de ses études précliniques et essais cliniques. Elle dépend et s'attend à devoir continuer à dépendre d'institutions médicales, d'investigateurs cliniques, de CROs, de laboratoires et de collaborateurs pour mettre en œuvre ses essais cliniques et procéder à la collecte et analyse de données.

Bien que la Société utilise à ce jour des matières premières accessibles sur le marché pour la réalisation de ses essais cliniques et la production de ses candidats médicaments, l'approvisionnement de la Société peut ne pas être garanti. Toute interruption de l'approvisionnement par ses fournisseurs conduirait probablement à un retard voire un arrêt des essais cliniques et études précliniques de la Société, et engendrerait des délais dans la fabrication et la commercialisation des produits de la Société. Dans un tel cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matières premières et produits de qualité acceptable, dans des délais appropriés et à un coût acceptable.

Toute défaillance ou tout retard de la part de ses sous-traitants – CROs et CMOs notamment – pourraient avoir des conséquences sur la date de démarrage, la durée, le coût, voire la poursuite des essais cliniques, et sur la qualité des données et des produits et pourraient donc retarder la commercialisation des produits.

Enfin, le recours à la sous-traitance pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses candidats médicaments, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité;
- la perte de personne clé au sein de ses sous-traitants;
- la violation des accords par ces tiers; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle.

Le recours à la sous-traitance pourrait rendre la Société plus dépendante et vulnérable à une hausse durable des prix dans un environnement inflationniste accru lié à la sortie de crise du COVID-19 et au conflit entre la Russie et l'Ukraine.

Mesures de gestion du risque

Afin de minimiser ce risque, la Société apporte une attention particulière à la rédaction des contrats de partenariat et à leur suivi en s'appuyant sur une équipe juridique externe dédiée et sur la grande expertise technique des équipes opérationnelles au sein de la Société.

En ce qui concerne la future production commerciale de LYS-SAF302, LYSOGENE a résilié l'accord d'approvisionnement avec SAREPTA le 9 février 2022, qui restera effectif pendant un

délai de 60 jours. LYSOGENE revoit actuellement sa stratégie de production commerciale en s'assurant de respecter le calendrier du programme.

La Société entend aussi diversifier ses sources d'approvisionnement en identifiant plusieurs sources pour chaque matière première et produit et a mis en place ses propres banques cellulaires afin d'être indépendante sur l'approvisionnement de ses matières premières pour la fabrication de son principal candidat médicament.



3.5.2 La Société est dépendante du succès du développement de LYS-SAF302

Spécificité de l'exposition et description du risque

Le principal candidat médicament de la Société, LYS-SAF302, est à un stade de développement clinique avancé mais requiert que des études de commercialisation et des autorisations réglementaires soient menées avant sa commercialisation. En

conséquence, la Société est particulièrement exposée aux retards dans le développement et la commercialisation de LYS-SAF302 ainsi qu'aux développements ultérieurs de celui-ci.

Mesures de gestion du risque

La Société a mené une importante diversification de son portefeuille de programmes de développements afin d'atténuer le risque de dépendance au succès de LYS-SAF302.

Elle possède un deuxième candidat médicament de thérapie génique en phase clinique, LYS-GM101, pour le traitement de la gangliosidose à GM1. À la date du présent document, 3 patients ont été traités et la Société prévoit de recruter 16 patients au total dans le cadre de l'essai clinique adaptatif.

La Société a conclu en 2020, un partenariat de recherche avec Yeda Research and Development Co Ltd., la branche commerciale

du Weizmann Institute of Science dans l'objectif de développer des approches innovantes de thérapie génique AAV pour la maladie de Gaucher, la maladie de Parkinson et d'autres pathologies associées à des mutations du gène GBA1.

En 2021, la Société a également signé un accord exclusif de licence mondiale avec la SATT Conectus pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament de thérapie génique dans le traitement du syndrome de l'X fragile et prévoit de lancer les études précliniques dès 2022.

3.5.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance en raison d'enjeux de ressources humaines

Spécificité de l'exposition et description du risque

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel qualifié, en particulier, Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale et cofondatrice. La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Compte tenu de son stade de développement et de l'absence de commercialisation de produits à la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'a encore qu'une capacité limitée dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. La Société devra, à moyen terme et après obtention de résultats cliniques concernant ses candidats médicaments, acquérir des compétences en marketing et développer sa propre force de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. La Société pourrait ainsi être amenée à rechercher des partenaires pour la

commercialisation future de certains de ses produits tout en décidant de mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing pour d'autres produits. Dans cette dernière hypothèse, elle aurait alors besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour commercialiser le ou les produits concernés, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation.

Les difficultés de recrutement ou le départ simultané d'un ou plusieurs collaborateurs importants dans l'encadrement et la conduite de ses activités pourraient entraîner des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, et altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Mesures de gestion du risque

Concernant Madame Karen Aiach, une assurance « homme-clé » a été souscrite par la Société (Cf. Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel).

Pour le personnel cadre, la Société a mis en place dans ses contrats de travail des dispositifs spécifiques à son activité et conformes à la législation en droit du travail tels que des clauses de transfert de la propriété intellectuelle et de confidentialité. La Société a également mis en place des systèmes de motivation et de fidélisation du personnel et des personnes clés sous la forme de rémunération variable et/ou d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (bons de souscription

d'actions et actions gratuites) en fonction de critères de présence et de performance.

Par ailleurs, la Société dispose d'une grande expertise dans la mise en place de partenariats et la gestion d'activités externalisées. La connaissance et l'intégration de la Société dans le domaine des biotechnologies en France et à l'étranger lui permettront un accès rapide aux ressources nécessaires au développement marketing et commercial sous forme de recrutement ou de partenariat.

Enfin, Madame Carole Deffez, associée chez Heidrick & Struggles, société spécialisée dans le recrutement des cadres

dirigeants, est administratrice indépendante au Conseil d'administration de la Société et apporte son expertise et sa

connaissance en matière de gestion des ressources humaines et aux réflexions stratégiques de la Société.

3.5.4 Risques liés à la cybersécurité, continuité et performance des systèmes d'information

Spécificité de l'exposition et description du risque

La sécurité des systèmes d'information est un enjeu important pour la Société, notamment en matière de protection de ses données, concernant en particulier ses savoir-faire de R&D, ses partenariats académiques et industriels, ses futurs clients, ses collaborateurs, les patients et leurs familles.

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société a mis en place les procédures qui lui paraissent adaptées à son organisation afin de préserver la disponibilité de

ses systèmes d'information et l'intégrité des ressources qu'ils gèrent. Cependant, en cas de réussite d'une attaque cybercriminelle sur ses systèmes d'information, la Société pourrait être victime de vols de données confidentielles, d'atteinte à la notoriété ou l'image de la Société ou d'interruption totale ou partielle de son exploitation. Ces dommages pouvant altérer la réputation, la situation financière, les droits et avantages concurrentiels de la Société.

Mesures de gestion du risque

La Société a externalisé la gestion des systèmes d'information à une société de services informatiques qui a notamment pour mission d'assurer la disponibilité, la continuité et la performance des services informatiques mis à disposition et de mettre en place les programmes de sécurité et de *backup* garantissant le contrôle et la protection des informations (confidentialité, intégrité).

La mise en place du règlement RGPD a également permis d'actualiser l'analyse des risques et de sensibiliser les utilisateurs aux questions de sécurité de systèmes d'information et des données qu'ils contiennent.

3.6 Risques liés à l'épidémie de COVID-19

Spécificité de l'exposition et description du risque

En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus (SRAS-CoV-2) à l'origine de la maladie dénommée COVID-19, est apparue à Wuhan, en Chine. Depuis lors, l'épidémie de COVID-19 s'est propagée dans de très nombreux pays dont la France et les pays dans lesquels les essais cliniques de la Société sont prévus ou en cours, et son évolution reste incertaine à ce stade.

À partir de 2020, les gouvernements des pays touchés ont successivement pris des mesures d'urgence, dont le confinement de la population, les restrictions de déplacement, la fermeture des établissements scolaires, l'interdiction des rassemblements, et la fermeture des commerces non essentiels, qui ont perturbé le développement des programmes cliniques de la Société et engendré des coûts supplémentaires pour la Société, majoritairement cliniques. Bien que ces mesures aient été progressivement allégées tout au long de l'année 2021 grâce à la vaccination progressive des populations, un certain nombre de restrictions demeure, et la résurgence d'un nouveau variant au coronavirus pourrait obliger les gouvernements à imposer de nouvelles mesures restrictives.

Dans le cadre de l'étude de Phase 2/3 avec LYS-SAF302, l'organisation des visites, le déplacement des patients dans les centres et leur suivi clinique continuent d'être plus difficiles. En outre, le démarrage de l'essai clinique avec LYS-GM101 a été

décalé au premier semestre 2021 du fait du retard pris par les agences dans le processus de revue réglementaire.

Si l'épidémie de COVID-19 devait perdurer en France et dans les pays dans lesquels la Société intervient directement ou indirectement et si les mesures adoptées dans ce cadre étaient prolongées, la Société pourrait continuer à connaître des perturbations susceptibles d'avoir un effet défavorable sur son activité, notamment :

- des retards ou difficultés dans le recrutement des patients pour ses essais cliniques et notamment avec LYS-GM101;
- des retards ou difficultés dans l'organisation des visites de suivi des patients prévues à intervalles réguliers pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement;
- des retards ou difficultés dans le lancement de sites cliniques, y compris des difficultés dans le recrutement d'investigateurs et du personnel des sites cliniques;
- la suspension de certains essais cliniques sur recommandations des autorités réglementaires;
- l'interruption d'activités clés liées aux essais cliniques comme la surveillance des sites en raison des restrictions de voyages imposées par les autorités fédérales ou étatiques, employeurs ou autres;
- le détournement des ressources – sites cliniques et personnel hospitalier – de la conduite des essais cliniques vers des

- actions de soins jugées prioritaires par les autorités sanitaires et politiques;
- des limitations dans les ressources humaines qui seraient habituellement affectées à la conduite des essais cliniques de la Société, en raison de la maladie d'employés ou de l'exercice de leur droit de retrait;
- des retards dans l'approvisionnement de substances médicamenteuses ou de produits pharmaceutiques dans les études en cours.

Outre les risques listés ci-dessus, et dans le cadre des essais cliniques menés par la Société dans des pays qui subissent un effet accru de l'épidémie de COVID-19, la Société pourrait également rencontrer les effets défavorables suivants :

- des retards dans l'obtention d'autorisations de la part des autorités réglementaires nécessaires au lancement des essais cliniques prévus par la Société;
- des retards de réception par les sites cliniques des fournitures et du matériel nécessaires à la réalisation des essais cliniques de la Société;

- des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de COVID-19, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques;
- le risque de refus de l'EMA ou de la FDA d'accepter en vue d'un enregistrement commercial les données de sécurité et d'efficacité collectées pendant la période de la pandémie;
- dans un contexte de baisse généralisée des marchés financiers, le cours de l'action de la Société pourrait être affecté, ce qui pourrait avoir pour effet de limiter à terme ses capacités de financement;
- la détérioration de l'environnement économique mondial pourrait également impacter la capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires et/ou conclure des partenariats.

À la date du présent document d'enregistrement universel, l'épidémie de COVID-19 reste endémique en France et dans les pays dans lesquels la Société réalise ses essais cliniques, néanmoins l'expansion de l'immunité générale des populations grâce à la vaccination et aux contaminations permet de réduire progressivement les risques de manière significative.

Mesures de gestion du risque

Dès le début de la crise sanitaire, la Société a mis en place les moyens et méthodes pour travailler en étroite collaboration avec les autorités réglementaires, les Investigateurs et l'ensemble des parties prenantes afin de protéger ses personnels, ses partenaires, les patients et leurs familles et poursuivre ses activités dans des conditions de sécurité et de continuité optimales.

La Société a également instauré, en accord avec son instance de représentation du personnel, une politique de télétravail pour l'ensemble de ses salariés et a recours aux réunions virtuelles

par téléconférence tant pour ses réunions internes que pour les réunions avec ses partenaires.

Depuis deux ans, la Société est parvenue à contenir les risques associés à l'épidémie de COVID-19 et s'est adaptée à cet environnement très fluctuant grâce à la réactivité et l'adaptabilité de ses équipes.

Par ailleurs, malgré un surcoût financier en particulier du point de vue clinique en 2020, la Société a contenu les coûts en 2021 et a bénéficié d'économies de frais de déplacement qui sont restés très réduits pour l'ensemble des collaborateurs.

3.7 Assurances et couvertures des risques

3.7.1 Tableau des assurances

Assureur	Contrat	Date d'effet	Montant annuel de cotisation	Capital	Date de fin de validité
GSC Affiliations	Garantie des chefs et dirigeants d'entreprise	01/02/2016	13 476 €	70 % du revenu professionnel	31/12/2021
CNA Hardy	Assurance de responsabilité civile (activités garanties : recherche et développement pour propre compte dans le domaine des biotechnologies en santé humaine)	01/01/2020	7 663 €	Tous dommages confondus y compris corporels : <ul style="list-style-type: none"> Responsabilité civile Exploitation : 8 000 000 € Responsabilité civile après livraison/ professionnelle : 2 000 000 € 	31/12/2021
LIBERTY	Assurance de responsabilité civile des mandataires sociaux	01/04/2021	16 786 €	5 000 000 € par période et par sinistre	31/03/2022

Assureur	Contrat	Date d'effet	Montant annuel de cotisation	Capital	Date de fin de validité
AXA XL	Assurance de responsabilité des mandataires sociaux et des dirigeants, spécifique IPO	01/04/2017	17 821 €	7 000 000 € par période et par sinistre	01/04/2018 avec garantie subséquente pour 5 ans supplémentaires
Metlife	Assurance homme clé concernant Karen Aiach	15/12/2014	5 525 €	1100 000 €	65 ^e anniversaire de l'assuré
HISCOX	Assurance responsabilité civile d'exploitation et responsabilité civile d'occupant, de dommages d'un local de 474 m ² situé au 18-20 rue Jacques Dulud, Neuilly-sur-Seine	01/01/2020	1 381 €	40 000 € par sinistre au titre des dommages matériels 6 500 000 € par sinistre au titre des bris internes du matériel professionnel 7 500 000 € par sinistre au titre de la responsabilité civile de l'occupant 8 000 000 € par sinistre au titre de la responsabilité civile exploitation/employeur	31/12/2021
CHUBB	Protection des salariés en déplacement professionnel	01/07/2020	1 473 €	7 500 000 € responsabilité civile (plafonné à 1 500 000 € aux USA et au Canada) 20 000 € en cas de décès 20 000 € en cas d'invalidité permanente Frais réels pour rapatriement et frais médicaux d'urgence 5 000 € garantie bagages personnels 3 000 € garantie matériel informatique professionnel	30/06/2022
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P4-SAF-302) de LYS-SAF302 pour la France	01/09/2018	1 006 €	6 000 000 € pour la durée du protocole 1 000 000 € par victime	28/02/2025
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P4-SAF-302) de LYS-SAF302 pour l'Allemagne	01/09/2018	1 007 €	5 000 000 € pour la durée du protocole 500 000 € par victime	28/02/2025
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P4-SAF-302) de LYS-SAF302 pour les USA	01/09/2018	1 692 €	10 000 000 € pour la durée du protocole 10 000 000 € par victime	28/02/2025
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P4-SAF-302) de LYS-SAF302 pour le Royaume-Uni	01/09/2018	1 206 €	5 000 000 GBP pour la durée du protocole	28/02/2025
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P4-SAF-302) de LYS-SAF302 pour les Pays-Bas	01/09/2018	1 024 €	5 000 000 € pour la durée du protocole 650 000 € par victime	28/02/2025

Assureur	Contrat	Date d'effet	Montant annuel de cotisation	Capital	Date de fin de validité
CHUBB	Protection des enfants participant à l'étude clinique pivot (P4-SAF302) de LYS-SAF302 et de leurs parents lors de leurs déplacements en France, en Allemagne, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et aux USA	01/10/2018	367 €	Coûts réels d'assistance personnelle 150 000 € pour les dépenses médicales urgentes en dehors du pays d'origine 10 000 € en cas de décès accidentel d'un enfant 100 000 € en cas de handicap permanent d'un enfant 100 000 € en cas de décès accidentel d'un parent 100 000 € en cas de handicap permanent d'un parent	28/02/2025
MS AMLIN	Assurance transport et stockage de toutes marchandises et/ou produits et/ou biens relatifs à l'activité et/ou commerce de LYSOGENE	01/01/2020	39 561 €	1 000 000 € par événement en cours de transport 1 500 000 € par événement, concernant le stockage sur le site du prestataire Thermo Fischer (UK) 500 000 € par événement concernant le stockage sur les sites des hôpitaux et/ou sur les sites cliniques	31/12/2021
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P1-GM-101) de LYS-GM101 pour la France	01/04/2020	2 233 €	6 000 000 € pour la durée du protocole 1 000 000 € par victime	01/10/2025
QBE	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P1-GM-101) de LYS-GM101 pour l'Espagne	01/04/2020	2 123 €	2 500 000 € par an pour la durée du protocole 500 000 € par victime	01/04/2025
QBE	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P1-GM-101) de LYS-GM101 pour les USA	01/04/2020	6 614 €	10 000 000 USD pour la durée du protocole 10 000 000 USD par sinistre	01/04/2025
AXA XL	Assurance de responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale concernant l'étude clinique pivot (P1-GM-101) de LYS-GM101 pour le Royaume-Uni	01/02/2021	3 010 €	5 000 000 GBP pour la durée du protocole 5 000 000 GBP par sinistre	01/02/2025

3.7.2 Les assurances et la couverture des risques de la Société pourraient ne pas être adéquates

La Société est exposée à un risque de responsabilité élevé dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation éventuelle de ses produits. Parmi les autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires ou d'interactions inattendus pouvant entraîner des poursuites judiciaires et des litiges relatifs à sa propriété intellectuelle pourraient entraîner la mise en jeu de sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants de garantie prévus par ses polices d'assurance. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, à tout moment, des couvertures d'assurances à un coût acceptable (voir la Section 3.7 du présent document

d'enregistrement universel pour un état à ce jour des couvertures en place). Si la Société n'était pas en mesure de maintenir de telles couvertures, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa crédibilité ou sa réputation, sa capacité à procéder à de nouvelles levées de fonds, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

En outre, toutes les pertes que la Société pourrait subir du fait de l'indisponibilité de ses dirigeants pourraient ne pas être suffisamment couvertes par sa police d'assurance « homme clé » actuelle (voir la Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel).

3.8 Faits exceptionnels et litiges

Dans le cadre de ses activités, la Société était en litige avec l'un de ses partenaires industriels depuis 2019 et avait constitué une provision pour risques et charges couvrant un risque maximal compris entre 3,5 et 5 millions de dollars. Le litige a été résolu en juin 2021 entraînant le versement par la Société de 2,8 millions de dollars au partenaire.

Hormis le litige décrit ci-avant, la Société n'a été impliquée, au cours de la période de douze mois précédant la date

d'enregistrement du présent document d'enregistrement universel, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que cette dernière n'est menacée d'une telle procédure à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel.

[Page laissée intentionnellement vide]

Informations concernant la Société



4.1	Dénomination sociale et nom commercial de la Société	32
4.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	32
4.3	Date de constitution et durée	32
4.4	Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable, site internet	32



4.1 Dénomination sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : LYSOGENE.

4.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro 512 428 350.

Le code LEI (*Legal Entity Identifier*) de la Société est le 969500T64RILK1RD0852.

Le code NAF (Nomenclature d'Activités Française) de la Société est le 7219Z.

4.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée sous forme de société par actions simplifiée et immatriculée le 13 mai 2009, avant d'être transformée en société anonyme à Conseil d'administration

suivant décision de l'Assemblée générale du 9 mai 2014, pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 13 mai 2108, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

4.4 Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable, site internet

Le siège social de la Société est situé :

18-20, rue Jacques Dulud, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

Téléphone : 33 1 41 43 03 90

Adresse électronique : contact@LYSOGENE.com

Site internet : www.LYSOGENE.com

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que, à l'exception des informations incorporées par référence ou sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent document d'enregistrement

universel, les informations figurant sur le site internet de la Société ne font pas partie du présent document d'enregistrement universel. À ce titre, ces informations n'ont été ni examinées ni approuvées par l'AMF.

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants et L. 22-10-1 et suivants du Code de commerce.

Aperçu des activités de la Société



5.1	Présentation générale	34
5.2	Principales activités de la Société	42
5.3	Développement de la Société	53
5.4	Objectifs et stratégie de la Société	57
5.5	Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle	59
5.6	Investissements	61
5.7	Questions environnementales	62

5.1 Présentation générale

5.1.1 Historique de la Société

Suite au diagnostic de la maladie de Sanfilippo (MPS IIIA) chez son enfant, et en l'absence de traitement curatif disponible, Karen Aiach a fondé LYSOGENE en 2009 en s'associant avec Olivier Danos, pionnier de la thérapie génique pour les maladies neurodégénératives.

Depuis sa création, LYSOGENE se concentre sur le développement de nouveaux candidats médicaments contre des maladies rares* et génétiques du système nerveux central (SNC), pour lesquelles aucun traitement n'est disponible. L'objectif de la Société est de développer des médicaments innovants de thérapie génique pour ralentir voire arrêter le processus dégénératif et permettre le rétablissement du développement cognitif et moteur des enfants atteints des maladies visées.

Parmi ces maladies du SNC, la Société a tout d'abord concentré ses efforts sur le développement de candidats médicaments dans les maladies de surcharge lysosomale (« MSLs ») à expression neurologique.

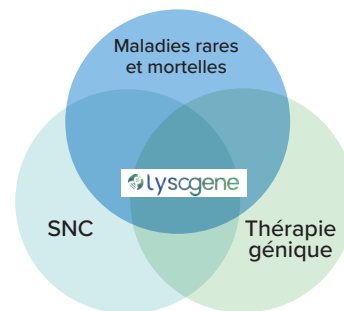
Les candidats médicaments les plus avancés de la Société sont LYS-SAF302 pour le traitement de la maladie de Sanfilippo A (MPS IIIA) et LYS-GM101 pour le traitement de la gangliosidose à GM1. Ces deux maladies pédiatriques neurodégénératives et mortelles ne disposent actuellement d'aucun traitement.

En complément de ces deux candidats médicaments, la Société étudie d'autres opportunités de thérapie génique dans le domaine des maladies rares du SNC.

La Société est composée d'une équipe de professionnels et d'experts, spécialisés dans la recherche et le développement de la thérapie génique, couvrant un ensemble de disciplines et d'activités telles que : les activités réglementaires, technologiques, scientifiques et précliniques, cliniques, accès aux patients, financières, etc. La Société opère principalement, mais pas seulement, en Europe et aux États-Unis. Elle collabore également avec des réseaux de leaders d'opinion reconnus. La Société estime que la mise en œuvre de ses ressources pourrait aboutir à la création d'une classe de thérapies géniques sûres et efficaces transformant la vie des patients et de leur famille.

À la croisée de la thérapie génique, de la neurologie et des maladies rares mortelles du SNC, LYSOGENE évolue en tant que pionnière dans un environnement particulièrement favorable pour prendre une place de leader dans un domaine thérapeutique en pleine émergence.

Figure 5.1 – Positionnement de la Société



5.1.2 Les maladies rares du SNC et leurs marchés

5.1.2.1 Les maladies rares du SNC

Près de 7 000⁽¹⁾ maladies rares sont répertoriées à ce jour. Celles-ci sont caractérisées par une grande diversité de troubles et de symptômes d'une maladie à l'autre, mais également entre patients souffrant de la même maladie, 65%⁽²⁾ d'entre elles étant graves et invalidantes. À ce jour, les besoins en médicaments dans les maladies rares restent encore largement insatisfaits, seules 5%⁽³⁾ de ces maladies bénéficiant d'un traitement autorisé.

Parmi les maladies rares, plus d'un millier sont des maladies rares du SNC⁽⁴⁾, certaines d'entre elles étant directement liées à une maladie de surcharge lysosomale (« MSLs »).

Les MSLs sont des maladies monogéniques rares, souvent pédiatriques et causant le décès prématuré des patients.

LYSOGENE développe deux produits visant respectivement la MSL connue sous le nom de maladie de Sanfilippo A ou mucopolysaccharidose de type IIIA, et la MSL connue sous le nom de gangliosidose à GM1.

Le lysosome est un site de recyclage et d'élimination des déchets situé au cœur des cellules. Son bon fonctionnement dépend de la présence de nombreuses protéines, en particulier les enzymes lysosomales, en charge de dégrader différents substrats. Les MSLs englobent un groupe hétérogène d'environ cinquante⁽⁵⁾ maladies handicapantes de l'enfant et de l'adulte, chacune étant causée par une déficience génétique affectant le fonctionnement d'une ou plusieurs de ces protéines.

(1) Source : *Neurological Rare Disease « Special Report »*, février 2015

(2) Source : *National Organisation for Rare Diseases*, www.rarediseases.org, décembre 2016

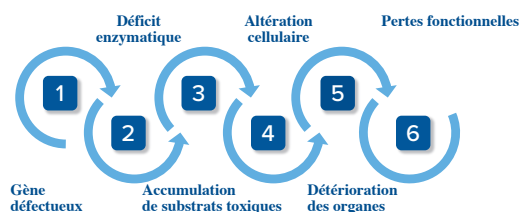
(3) Source : *Neurological Rare Disease « Special Report »*, février 2015

(4) Source : *National Institute of Health* www.rarediseases.info.nih.gov

(5) Source : *Rare Diseases*, <https://rarediseases.org>, mars 2018

lysosomales. Chaque déficience conduit à la non-dégradation de substrats spécifiques qui normalement devraient être recyclés, et à l'accumulation progressive de ces substrats au sein des lysosomes. Cette surcharge spécifique en un ou plusieurs substrats toxiques va se produire dans différents tissus de l'organisme, provoquer la détérioration ou la mort des cellules et entraîner de multiples symptômes au niveau des organes touchés.

Figure 5.2 – La cascade physiopathologique des maladies lysosomales



5.1.2.2 Origines, incidence et prévalence

Les MSLs à expression neurologique – maladies cibles de la Société – englobent un groupe hétérogène d'environ cinquante pathologies handicapantes de l'enfant et de l'adulte. Toutes

confondues les MSLs concernent 1/5 000 naissances dans le monde. Plus de deux tiers⁽¹⁾ des maladies lysosomales entraînent un dysfonctionnement du SNC.

5.1.2.3 Les traitements approuvés contre les maladies lysosomales à manifestation neurologique

Peu de traitements sont actuellement disponibles pour traiter les maladies lysosomales à manifestation neurologique du fait de la difficulté d'adresser les traitements au SNC. En 2002 le premier traitement pour les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C et la maladie de Gaucher type I a été approuvé en Europe: Zavesca®, mis au point par Actelion Pharmaceuticals. Zavesca® a également été approuvé par la FDA en 2003 pour la maladie de Gaucher type I. La substance active, le miglustat, empêche une enzyme appelée glucosylceramide synthase de fonctionner, prévenant ainsi la production de glycosphingolipides et les symptômes associés.

La FDA a approuvé en avril 2017, et la Commission européenne en mai 2017, le premier traitement pour des patients atteints de lipofuscinoses ceroides neuronales de type 2 (CLN2) ou maladie de Batten : le Brineura®. Mis au point par Biomarin, Brineura® est un traitement par remplacement enzymatique (ERT). Il est perfusé directement dans le cerveau. Avant la première perfusion, le patient subit une intervention chirurgicale pour implanter un dispositif d'administration, qui va de l'extérieur du

crâne jusque dans le ventricule latéral, une cavité remplie de liquide céphalo-rachidien où le médicament est délivré. Les perfusions sont administrées une fois toutes les deux semaines.

En décembre 2020, la Commission européenne a approuvé un traitement pour les patients atteints de leucodystrophie métachromatique d'apparition précoce (LDM) : Libmeldy™ mis au point par Orchard Therapeutics.

En juillet 2021, la Commission européenne a approuvé un traitement contre l'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une mutation du gène ABCD1 : Skysona® mis au point par Bluebird bio. Skysona® est une thérapie génique administrée en une seule fois pour traiter les causes primaires de la dégénérescence neurologique de la CALD.

À l'exception de ces médicaments, les traitements actuellement disponibles sur le marché (enzymothérapie de substitution, thérapie par réduction de substrats) pour certaines maladies lysosomales, ne traitent que les manifestations périphériques de ces maladies.

Les approches classiques et leur mode de fonctionnement

a) L'enzymothérapie de substitution (ERT)

Les enzymothérapies de substitution (ERT) consistent à compenser une enzyme déficiente ou absente par l'apport d'une enzyme de substitution, appelée enzyme « recombinante ». Ces traitements sont actuellement prescrits de façon chronique à vie et administrés usuellement par voie intraveineuse, seul Brineura® est administré par perfusion intracérébroventriculaire.

Si ces traitements sont aujourd'hui largement commercialisés, la présence de la barrière hémato-encéphalique constitue un obstacle majeur à la diffusion des agents thérapeutiques au SNC. De plus, pour assurer un niveau d'enzyme suffisant, il est nécessaire d'administrer régulièrement et en quantité importante les agents médicamenteux. Ces thérapies à vie sont en outre particulièrement lourdes et contraignantes pour les patients, coûteuses et ne permettent pas de corriger le défaut génétique à l'origine de la maladie.

b) Traitement par réduction de substrat (SRT)

Les traitements par réduction de substrat ont pour objectif de réduire l'accumulation de substrats non dégradés, à l'origine de l'altération cellulaire, et par conséquent de la pathologie. Si ces traitements sont aujourd'hui commercialisés, ils sont inefficaces pour adresser les symptômes neurologiques de ces maladies, en raison de la barrière hémato-encéphalique. Seul Zavesca® semble efficace pour améliorer la déglutition et les fonctions cognitives et réduire la vitesse d'aggravation des symptômes chez trois quarts des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type C. Une étude de Phase IV utilisant une synergie de miglustat et de régime kétogénique est en cours chez les patients atteints de gangliosidoses.

(1) Source : *Trends in Neuroscience*, « Clarifying lysosomal storage diseases » Mark L. Schultz, Luis Tecedor, Michael Chang, Beverly L. Davidson

Dans des essais cliniques⁽¹⁾ conduits chez l'homme, pour le développement de traitements contre les MPS I, II, IIIA et IIIB, l'utilisation de génistéine, une isoflavone de soja, a permis d'observer une réduction des glycosaminoglycanes seulement dans les prélèvements d'urine des patients et non dans les tissus atteints. Le développement de la molécule a été stoppé en 2018 après une étude de Phase 3, randomisée et contrôlée par placebo (GENISIS2013) pour manque d'efficacité. En effet, l'objectif principal d'une réduction significative des héparanes sulfates dans le CSF n'a pas été atteint et le quotient de développement (mesure du développement d'un enfant) n'a pas changé à 12 mois entre les groupes génistéine et placebo. Aucun autre essai clinique sur l'utilisation de la génistéine n'est en cours en tant que SRT.

c) Les chaperons moléculaires

La thérapie par administration de molécules chaperonnes consiste à administrer, à de faibles concentrations, de petites molécules capables de stabiliser la structure tridimensionnelle de l'enzyme déficiente, d'éviter son élimination, et de permettre ainsi la dégradation du substrat accumulé. Le mode d'administration par voie orale est privilégié pour ce type de traitement.

Des analyses préliminaires⁽²⁾ ont pu mettre en avant la preuve de concept des chaperons moléculaires chez la souris atteinte de la gangliosidose à GM1. Aucun chaperon moléculaire n'est actuellement en phase de développement clinique pour des maladies lysosomales. Les formes neurologiques les plus sévères des MSLs sont souvent dues à des mutations engendrant une absence totale de protéine, cas où cette approche thérapeutique ne peut pas fonctionner. À la connaissance de la Société, l'approche chaperon n'a pas été identifiée comme une piste thérapeutique plausible pour la MPS IIIA.

5.1.2.4 Le potentiel de marché des thérapies géniques dans les maladies lysosomales peut s'estimer par référence aux maladies lysosomales traitées par les approches actuellement commercialisées

Les traitements commercialisés dans les MSLs offrent un bon référentiel du potentiel de marché des MSLs touchant le SNC. À ce jour, les besoins en médicaments demeurent largement insatisfaits. Selon le cabinet de recherche Decision Resources Group⁽⁴⁾, il existe seulement une vingtaine de médicaments disponibles sur le marché pour le traitement de 10 à 11 MSLs parmi la cinquantaine de MSLs répertoriée.

De même, selon Decision Resources Group, les ventes de médicaments à destination des MSLs sont estimées à près de 6 milliards d'USD en 2023⁽⁵⁾ (contre moins de 3 milliards d'USD en 2013). Par ailleurs, Decision Resources Group anticipe un doublement des autorisations réglementaires de mise sur le marché dans ces indications.

d) La thérapie génique

La thérapie génique implique le transfert de matériel génétique au patient dans le but de prévenir, de traiter ou de guérir une maladie. Dans le cadre des MSLs, le fondement de cette thérapie repose sur l'apport d'ADN codant pour la version fonctionnelle de l'enzyme déficiente dans les cellules et les tissus des patients par l'intermédiaire d'agents de transfert tels que les virus adéno-associés (AAV). Dans son approche, LYSOGENE n'intègre pas de matériel génétique au génome mais délivre uniquement le matériel génétique dans la cellule de façon stable.

Les cellules ainsi génétiquement modifiées produisent une enzyme fonctionnelle dont une partie sera sécrétée et, par diffusion, pourra agir sur des cellules distantes (phénomène de « cross-correction »).

La thérapie génique est adaptée au traitement des maladies monogéniques, et particulièrement les maladies lysosomales, pour lesquelles la correction d'un sous-groupe de cellules défectueuses permet d'obtenir un effet thérapeutique plus large. Environ 6 000⁽³⁾ maladies monogéniques sont recensées à ce jour. La thérapie génique est aujourd'hui au centre de nombreuses recherches dans ce domaine, puisqu'elle permettrait de traiter l'étiologie même de ces maladies génétiques.

Les résultats prometteurs de certaines études précliniques et cliniques menées par plusieurs sociétés spécialisées en thérapies géniques dans les MSLs et dans les maladies rares du SNC, ont suscité un intérêt grandissant de la communauté scientifique et médicale.

Les traitements disponibles dans les MSLs, administrés à vie, représentent à titre indicatif un coût moyen annuel par patient de l'ordre de 320 milliers d'USD. Afin de comprendre les logiques de fixation de prix pour des thérapies géniques, qui consistent à administrer au patient un traitement unique, efficace à vie, il est intéressant de calculer la valeur actualisée d'un traitement de 320 milliers d'USD par an sur plusieurs années. À titre purement indicatif, la valeur actualisée d'un traitement pluriannuel d'un coût moyen annuel de 320 milliers d'USD est calculée dans le tableau ci-dessous pour des périodes de traitement comprises entre 5 et 15 ans et un taux d'actualisation compris entre 5 et 10%.

(1) « Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses », E. Piotrowska, 2006

(2) « Chemical chaperone therapy for brain pathology in GM1-gangliosidosis », J. Matsuda, 2003

(3) Source : INSERM www.inserm.fr

(4) "© 2017 DR/Decision Resources, LLC. "All rights reserved. Reproduction, distribution, transmission or publication is prohibited. Reprinted with permission."

(5) Source : Decision Ressources Groupe, Lysosomal Storage Disorders, 2014

Tableau 5.1 – Valeur actualisée à 5, 10 et 15 ans d'un traitement par ERT de 320 milliers d'USD (à titre indicatif)

En USD	Taux d'actualisation		
	5,0%	7,5%	10,0%
5 ans	\$1 454 704	\$1 391 784	\$1 334 357
10 ans	\$2 594 503	\$2 361 244	\$2 162 888
15 ans	\$3 487 565	\$3 036 529	\$2 677 340

Compte tenu de ce référentiel de coût de thérapies similaires, les prix qui pourront être obtenus pour des thérapies géniques devraient se situer en dessous des montants figurant sur le tableau ci-dessus. Le prix sera notamment fonction de la capacité de la thérapie à démontrer son bénéfice sur la survie, l'évolution de la maladie en termes de réduction du handicap et sur le coût de prise en charge.

En décembre 2017, la FDA a approuvé un traitement par thérapie génique d'une maladie héréditaire entraînant la cécité des patients atteints. Le prix de ce médicament, le Luxturna®, a

été fixé à 850 000 USD pour une indication non mortelle. Il est attendu que ce médicament ne soit administré qu'une seule fois et engendre des effets durables.

En mai 2019 et mai 2020, la FDA et la Commission européenne ont respectivement approuvé le Zolgensma®, première et unique thérapie génique destinée aux patients pédiatriques atteints d'atrophie musculaire spinale de type 1. Le prix du médicament, à injection unique, a été fixé à 2,125 millions de dollars par Novartis.

5.1.2.5 La thérapie génique semble particulièrement adaptée au traitement des MSLs à expression neurologique et à un champ plus large de maladies

Compte tenu du coût et de l'inefficacité des traitements actuellement commercialisés dans les MSLs pour adresser les symptômes neurologiques qu'elles causent, la Société considère à ce jour que la thérapie génique, une fois les autorisations de mise sur le marché accordées, devrait rapidement représenter une part significative des ventes aux États-Unis, en Europe et au Japon.

Les MSLs trouvent leur origine dans la mutation d'un gène unique. Ce gène déficient entraîne une cascade de réactions néfastes menant à divers symptômes. En ciblant directement la cause originelle de la maladie, la thérapie génique a le potentiel d'être plus efficace, moins contraignante, curative et offre un outil thérapeutique pouvant être transposé dans des maladies similaires. Avec une administration unique pour un effet thérapeutique prolongé, les thérapies géniques devraient, *a minima*, avoir le même bénéfice thérapeutique que les autres approches qui sont souvent prescrites à vie. La Société estime que les thérapies géniques pourraient permettre à terme un changement radical de paradigme dans l'approche thérapeutique pour les patients souffrant de MSLs à manifestations neurologiques.

Enfin, la thérapie génique fait l'objet d'une attention grandissante et d'une meilleure compréhension des autorités de santé dans leur examen de ce type de traitements. Ainsi, en Europe, la société uniQure a obtenu en 2012 l'autorisation de mise sur le marché de son produit Glybera⁽¹⁾, la première dans les thérapies géniques. Cette autorisation, suivie de celle accordée en 2016 à GSK pour le médicament Strimvelis⁽²⁾, a permis de renforcer la place des thérapies géniques sur les marchés occidentaux.

En 2017, les États-Unis ont approuvé pour la première fois la mise sur le marché d'un traitement de thérapie génique *via* la modification de lymphocytes T (CAR-T*) sur une forme de leucémie aiguë : le Kymriah® de Novartis. En 2017, la FDA a également approuvé Yeskarta® de Kite Pharma qui utilise la même approche pour les formes agressives de lymphome non-Hodgkinien. Le Luxturna®, de Spark Therapeutics, a été approuvé en décembre 2017 par la FDA et en novembre 2018 par la Commission européenne, autorisant les premiers traitements par thérapie génique pour les maladies héréditaires (dystrophies rétinienne).

En mai 2019, la FDA a approuvé Zolgensma® développé par AveXis / Novartis pour des patients pédiatriques atteints d'amyotrophies spinales.

En 2019, la Commission européenne a également approuvé Zynteglo® développé par Bluebird bio pour les patients atteints de Beta-thalassémie. Zynteglo® est une thérapie génique par greffe de cellules souches génétiquement modifiées par vecteur lentiviral.

En 2020, la Commission européenne a autorisé la mise sur le marché de Libmeldy™ d'Orchard Therapeutics, pour traiter la leucodystrophie métachromatique d'apparition précoce (LDM). Libmeldy™ est une thérapie génique par greffe de cellules souches génétiquement modifiées pour contenir une copie du gène défectueux.

En 2021, la Commission européenne a approuvé Skysona® développé par Bluebird bio pour les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante (CALD). Skysona® est une thérapie génique administrée en une seule fois pour traiter les causes primaires de la dégénérescence neurologique de la CALD.

(1) Le Glybera® a été le premier médicament de thérapie génique commercialisé en Europe pour le traitement de la lipoprotéine lipase, une maladie génétique rare à l'origine de l'accumulation de lipides dans le sang

(2) Le Strimvelis® est un médicament commercialisé pour le traitement des patients souffrant d'un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase

Aussi, les différentes opérations industrielles de ces dernières années témoignent du dynamisme du secteur de la thérapie génique et de l'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour les sociétés développant des programmes précliniques et cliniques dans les maladies rares. À titre indicatif la FDA estimait à plus de 900 le nombre d'essais cliniques actifs impliquant des produits de thérapies géniques en 2020.

De plus, entre fin 2019 et 2020, les trois⁽¹⁾ opérations de rachat de sociétés les plus importantes ont totalisé un montant estimé à plus de 8 milliards d'USD. Le nombre d'opérations liées à la thérapie génique a augmenté significativement, démontrant l'intérêt croissant de ce domaine en plein essor.

5.1.3 Positionnement de la Société

La Société développe des traitements contre les maladies rares et génétiques du système nerveux central, avec un intérêt particulier pour les maladies de surcharge lysosomales neurodégénératives.

5.1.3.1 La maladie de Sanfilippo de type A : MPS IIIA

Les mucopolysaccharidoses (« MPS ») sont des maladies génétiques dégénératives lysosomales liées à un déficit enzymatique, responsable de l'accumulation de mucopolysaccharides dans les tissus. Cette accumulation se traduit par les symptômes d'une maladie dégénérative qui touche des organes plus ou moins nombreux. Ces maladies sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et biologique. Le pronostic est variable selon les organes touchés mais conduit généralement au décès prématuré des patients.

Parmi les différentes MPS III, coexistent quatre sous-types : A, B, C et D.

La MPS IIIA est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par un déficit enzymatique en SGSH à l'origine d'une accumulation de substrats dans les tissus du SNC. Ce déficit provient d'une mutation du gène codant pour la SGSH. Cette enzyme intervient dans la dégradation d'un sucre complexe appelé héparane sulfate (HS). C'est l'accumulation de ce sucre dans la cellule qui provoque à terme le dysfonctionnement de celle-ci, et à plus grande échelle de l'organisme. Dans le cadre de la MPS IIIA, ce sont principalement les cellules du SNC qui sont atteintes. La MPS IIIA est une maladie pédiatrique rare et sévère, entraînant le décès prématuré des patients.

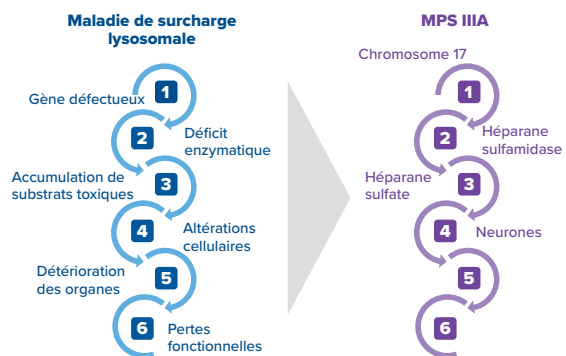
Au regard de son niveau de développement et des résultats précliniques et cliniques encourageants, la Société figure au rang des sociétés les plus avancées dans les thérapies géniques des maladies rares du SNC.

S'appuyant sur la capacité de répllication des thérapies géniques, ainsi que sur les résultats encourageants qu'elle a obtenus à la suite des essais précliniques et cliniques qu'elle a menés (Cf. Paragraphe 5.2.1 du présent document d'enregistrement universel), la Société pense avoir l'expertise et le savoir-faire pour mener le développement éventuel de traitements dans les maladies lysosomales avec une expression neurologique et autres maladies rares du SNC.

Deux programmes sont actuellement en phase clinique, l'un dans la maladie de Sanfilippo de type A (MPS IIIA) et l'autre dans la gangliosidose à GM1.

La Société développe également des programmes précliniques dans le syndrome de l'X Fragile, la maladie de Gaucher neuronopathique et la maladie de Parkinson.

Figure 5.3 – La cascade physiopathologique des MSLs déclinée à la maladie de Sanfilippo A



Si l'incidence des différents groupes de la maladie peut varier selon les zones géographiques, le type A reste le plus fréquent. La MPS IIIA est une maladie autosomique récessive qui affecte autant les enfants de sexe féminin que les enfants de sexe masculin.

La Société estime l'incidence de la MPS IIIA, à ce jour, à environ 1/100 000 naissances dans le monde et la prévalence*, c'est-à-dire le nombre de cas diagnostiqués aujourd'hui de la pathologie, à environ 2 500 à 3 000⁽²⁾ enfants. En raison de la difficulté d'interprétation des symptômes, la maladie de Sanfilippo reste sous-diagnostiquée. En outre, les maladies rares sont traditionnellement d'autant plus sous-diagnostiquées qu'elles n'ont pas de traitement⁽³⁾.

(1) Opérations de fusions-acquisitions: Prevail Therapeutics avec Eli Lilly (USD 1,000 M), Asklepios BioPharmaceutical avec Bayer AG (USD 4,000 M), et Audentes Therapeutics avec Astellas Pharma (USD 3,000 M)

(2) Source : Société

(3) Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565622/> pour Fabry en LATAM

5.1.3.2 La gangliosidose à GM1 : sphingolipidose

Les lipidoses sont des maladies de surcharge lysosomale dues à une accumulation de lipides complexes. Dans les lipidoses, les sphingolipidoses sont liées à un déséquilibre et une accumulation abondante de lipides dans les cellules et tissus cérébraux, tout particulièrement au niveau de l'encéphale, provoquant à terme des troubles neurologiques graves. Il existe environ une dizaine de sphingolipidoses qui, toutes réunies, ont une incidence estimée à 1/10 000 naissances dans le monde.

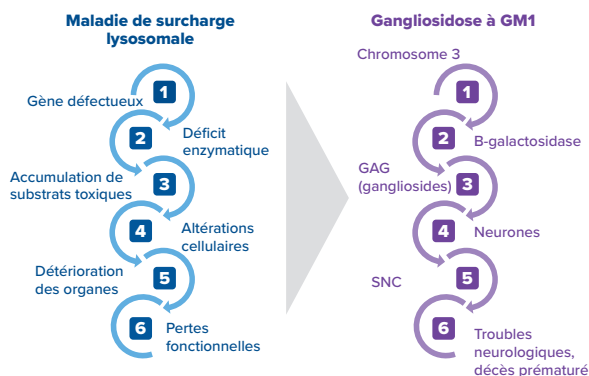
La gangliosidose à GM1 est une sphingolipidose causée par des mutations sur le gène GLB1 codant pour l'enzyme β galactosidase. Cette déficience enzymatique entraîne une accumulation de substrats toxiques, les gangliosides, dans les tissus de l'organisme et notamment ceux du SNC. C'est l'accumulation des gangliosides dans la cellule qui provoque à terme le dysfonctionnement de celle-ci, et à plus grande échelle de l'organisme. Dans le cadre de la gangliosidose à GM1, ce sont principalement les cellules du SNC qui sont atteintes.

La gangliosidose à GM1 est une maladie autosomique récessive qui affecte autant les personnes de sexe féminin que les personnes de sexe masculin.

Il existe trois principaux types de gangliosidose à GM1, en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. Le type I est une forme infantile précoce d'évolution rapide débutant avant 12 mois avec une espérance de vie d'environ 3 ans. Le type II peut être subdivisé en formes tardives infantiles et juvéniles. Dans la forme « tardive infantile », les symptômes apparaissent entre 1 an et 3 ans avec une espérance de vie de 5 à 10 ans. Les symptômes de la forme juvénile commencent entre 3 et 10 ans, avec un plateau d'apprentissage, puis une régression motrice et cognitive, l'espérance de vie est entre 10 et 30 ans. Le type III est une forme de l'adulte avec une apparition plus tardive et caractérisée par une dystonie généralisée.

L'incidence⁽¹⁾ des trois types de la gangliosidose à GM1 est estimée entre 1/200 000 à 1/100 000 naissances. La Société estime la prévalence de la maladie à environ 2 000 patients dans le monde.

Figure 5.4 – La cascade physiopathologique de la gangliosidose à GM1



5.1.3.3 X Fragile

Le syndrome de l'X Fragile – également appelé syndrome de Martin et Bell ou syndrome d'Escalante – est un syndrome génétique causé par l'expansion de la répétition du trinucéotide CGG situé en amont du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) et en aval de son promoteur sur le chromosome X.

Le syndrome de l'X Fragile touche approximativement 1 naissance sur 4 à 5 000 garçons et 1 naissance sur 8 000 filles, soit environ 110 000 patients en Europe. Il est aujourd'hui la première cause héréditaire de déficience intellectuelle ainsi que la première cause connue de troubles du spectre autistique. Le syndrome de l'X Fragile n'a pas de traitement curatif à ce jour.

5.1.3.4 Maladie de Gaucher neuronopathique et maladie de Parkinson

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale rare causée par des mutations dans le gène GBA1. Le gène GBA1 code pour la β -glucocérébrosidase, l'enzyme responsable de la décomposition du glycosphingolipide glucocérébroside. Dans la maladie de Gaucher neuronopathique, les mutations du gène GBA1 réduisent fortement l'activité de l'enzyme résultante, causant ainsi une accumulation toxique des glucocérébrosides dans le système nerveux central qui conduit, à son tour, au développement d'une pathologie neurologique.

Des études ont montré récemment que les mutations dans le gène GBA1 étaient l'anomalie génétique la plus fréquemment associée à la maladie de Parkinson. La maladie de Parkinson est le deuxième trouble neurodégénératif le plus fréquent, et affecte entre 2 et 3% des personnes âgées de plus de 65 ans dans le monde. Près de 10% des patients parkinsoniens ont des mutations dans le gène GBA1.

Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace pour les symptômes neurologiques sévères associés à la maladie de Gaucher neuronopathique et aucun traitement modifiant le cours de la maladie de Parkinson.

(1) Source : Orphanet, www.orpha.net



5.1.4 Une plateforme thérapeutique différenciée dans le traitement des maladies du SNC

5.1.4.1 L'utilisation des vecteurs viraux en thérapie génique

Cibler les tissus du SNC, en thérapie génique, nécessite au préalable la sélection du vecteur le plus adapté, lequel peut être viral, ou non viral. Les vecteurs viraux ont une meilleure efficacité de transfert d'une information génétique dans les cellules des tissus ciblés (transduction).

Les virus adéno-associés et les lentivirus sont les deux principales familles de vecteurs viraux aujourd'hui utilisés par les sociétés qui développent des thérapies géniques. La combinaison de leur profil d'efficacité et d'innocuité rend les virus adéno-associés (AAV) particulièrement attractifs. En effet, les AAVs ne sont pas pathogéniques et ne déclenchent quasiment pas de réponse immunitaire innée (Zaiss et al. 2002).

5.1.4.2 Présentation de l'approche thérapeutique développée par la Société

Dans les thérapies géniques, l'efficacité du traitement repose sur sa capacité à cibler le plus grand nombre de cellules pathologiques. Dans les maladies du SNC, le choix d'un vecteur véhiculant le gène codant pour ces cellules est un choix stratégique, et doit se faire en considération de son tropisme cellulaire (ici, tropisme neuronal). La seconde difficulté réside

dans l'accès à ces neurones du fait de l'existence de la barrière hémato-encéphalique, agissant comme une barrière naturelle sélective aux molécules venant de la périphérie. Face à ces enjeux, la Société a donc fait le choix (i) d'un vecteur particulier, l'AAVrh10 et (ii) d'une administration directe au SNC.

5.1.4.3 Les avantages du vecteur viral adéno-associé de sérotype rh10 (AAVrh10)

5.1.4.3.1 Les différents types de vecteurs viraux adéno-associés

Il existe une douzaine de sérotypes majeurs de vecteurs viraux adéno-associés ayant des tropismes cellulaires différents. Les principaux sérotypes de vecteurs ont été identifiés chez les humains ou les primates (AAV1, AAV2, AAV5, AAV8, AAV9 et AAVrh10) et sont à la genèse du développement des thérapies géniques actuelles dans les maladies du SNC.

Sur la base des études existantes⁽¹⁾ mettant en avant les qualités d'efficacité et de sécurité de l'AAVrh10, la Société privilégie l'usage de ce vecteur comme véhicule de transfert de gènes au sein du SNC.

5.1.4.3.2 Le vecteur AAVrh10 a été choisi pour son profil d'efficacité spécifique

Sur la base de différentes études, la Société estime que l'AAVrh10 a une capacité de transduction de cellules neuronales particulièrement efficiente, ce qui la rend particulièrement adaptée pour le traitement des maladies du SNC.

Les preuves d'efficacité de l'AAVrh10 par injection intracérébrale ont par ailleurs été démontrées dans d'autres modèles murins de MSLs telles que la maladie de Krabbe, la maladie de Sly ou dans la MPS IIIA.

À cet égard, la Société a mené des études précliniques qui ont fait l'objet de trois publications^{(2) (3) (4)} scientifiques, démontrant l'efficacité de l'AAVrh10 dans le traitement du modèle murin atteint de la MPS IIIA et la large biodistribution de l'enzyme dans le cerveau chez le grand animal.

Ainsi, pour ses qualités d'efficacité et de sécurité, l'AAVrh10 est un vecteur de choix pour la Société dans le développement de ses programmes de thérapie génique.

5.1.4.4 Les avantages de l'administration directe au système nerveux central

5.1.4.4.1 L'enjeu du franchissement de la barrière hémato-encéphalique, principal obstacle à l'efficacité des traitements contre les maladies du SNC

À ce jour, la barrière hémato-encéphalique reste le principal obstacle à l'efficacité des traitements contre les maladies du SNC. En effet, celle-ci protège le cerveau des agents pathogènes, des toxines et des hormones circulant dans le sang. Elle représente un filtre naturel extrêmement sélectif, qui complique l'utilisation de traitements médicamenteux dans les

indications neurologiques, empêchant la pénétration des molécules actives dans les tissus cérébraux. Plusieurs approches ont été explorées : l'injection en intraveineuse de fortes doses de médicaments, l'administration de molécules modifiées pour pouvoir passer la barrière, ou l'injection directe du candidat médicament au SNC.

(1) « Systemic AAVrh10 provides higher transgene expression than AAV9 in the brain and the spinal cord of neonatal mice », Y. Tanguy, 2015

(2) « A Preclinical Study Evaluating AAVrh10-Based Gene Therapy for Sanfilippo Syndrome », L.K. Winner et al., avril 2016

(3) « AAVrh10 vector corrects disease pathology in MPS IIIA mice and achieves widespread distribution of sulfamidase in the brain of large animals », M. Hocquemiller et al., 2019

(4) An Improved Adeno-Associated Virus Vector for Neurological Correction of the Mouse Model of Mucopolysaccharidosis IIIA. Gray A, O'Leary C, Liao A, Agúndez L, Youshani A, Gleitz H, Parker H, Taylor J, Danos O, Hocquemiller M, Palomar N, Linden M, Henckaerts E, Holley R, and Bigger B. Hum Gene Ther. 30: 1052-1066 (2019). <https://doi.org/10.1089/hum.2018.189>

Parmi les traitements en cours de développement ou déjà commercialisés (Cf. Paragraphe 5.1.2 du présent document d'enregistrement universel), il apparaît que les thérapies géniques sont particulièrement prometteuses pour des indications neurologiques, comme documenté par certaines études⁽¹⁾ réalisées sur de nombreux modèles révélant l'expression d'un transgène dans le cerveau et la moelle épinière suite à l'administration d'un vecteur AAV.

La Société elle-même a démontré des résultats encourageants d'efficacité et d'innocuité du principal candidat médicament qu'elle développe, lors d'essais cliniques conduits en Phase 1/2

chez des patients souffrant de la MPS IIIA ainsi que lors d'études précliniques conduites chez les modèles murin, canin et singe, MPS IIIA et sains.

À l'occasion du WORLDSymposium™ 2021 et 2022, la Société a communiqué dans le cadre de l'étude de Phase 2/3 AAVance pour le traitement de la MPS IIIA, de nouveaux résultats positifs de biomarqueurs qui confirment l'activité biologique et le potentiel thérapeutique de LYS-SAF302.

Ces résultats ont également fait l'objet de publications scientifiques^{(2) (3)} et sont développés au Paragraphe 5.2.1 du présent document d'enregistrement universel.

5.1.4.2 Les modes d'administration privilégiés pour le franchissement de la barrière hémato-encéphalique

À la connaissance de la Société, il existe quatre principaux modes d'administration des thérapies géniques ciblant les maladies rares du SNC : (i) l'administration directe au SNC, que la Société privilégie (que ce soit *via* injection intraparenchymale dans la matière blanche du cerveau, *via* voie intracérébroventriculaire ou *via* injection intracisternale, (ii) l'administration par voie intraveineuse, (iii) l'administration par voie intrathécale (par ponction lombaire) et (iv) la greffe de cellules souches surexprimant la protéine d'intérêt.

Sur la base de publications scientifiques comparatives⁽⁴⁾, la Société estime que l'administration du vecteur thérapeutique directe au SNC est plus efficace que la voie intraveineuse pour les maladies affectant principalement le cerveau. En effet, l'utilisation de cette voie d'administration permet difficilement d'atteindre les zones du SNC à cibler. En outre, cette approche, afin de permettre d'obtenir une expression enzymatique suffisante dans le SNC, reposerait sur l'usage de doses significativement plus importantes (de l'ordre de x50-100 en intraveineuse) qu'une approche directe.

La Société estime que l'injection directe au SNC est particulièrement adaptée dans le traitement des MSLs à expression neurologique. En effet, cette technique d'administration présente de nombreux avantages thérapeutiques :

(i) cette technique est aujourd'hui la plus performante car elle permet de s'affranchir du passage de la barrière hémato-encéphalique, principal obstacle qui réduit l'efficacité des autres techniques ;

(ii) elle cible principalement les cellules neuronales facilitant une expression transgénique soutenue et stable ;

(iii) elle permet une production de l'enzyme *in situ* qui peut diffuser à l'ensemble du cerveau.

Les avantages d'une procédure médicale sécurisée pour l'injection intraparenchymale dans la matière blanche sont les suivants :

(iv) une administration unique, d'une durée inférieure à trois heures ;

(v) une procédure stéréotaxique déjà exploitée pour d'autres maladies telles que la maladie de Parkinson et le glioblastome, et d'autres maladies lysosomales pédiatriques ;

(vi) une hospitalisation de l'ordre de trois à huit jours seulement à la suite de l'administration du traitement.

Les avantages d'une procédure médicale sécurisée pour l'injection intracisternale sont les suivants :

(vii) une administration unique dans un espace rempli de liquide céphalo-rachidien à l'arrière de la tête appelé la « grande citerne » (cisterna magna) qui permet d'atteindre le cerveau et la moelle épinière ;

(viii) une injection administrée sous anesthésie de l'ordre de 2 à 9 minutes.

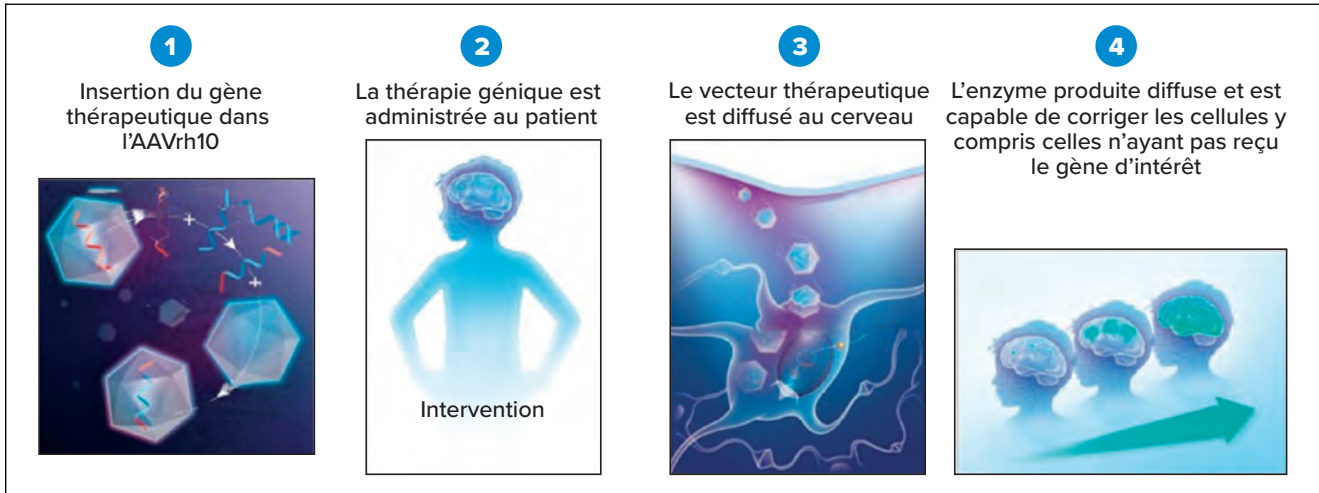
(1) « Systemic AAVrh10 provides higher transgene expression than AAV9 in the brain and the spinal cord of neonatal mice », Y. Tanguy, 2015

(2) « Intracerebral Administration of Adeno-Associated Viral Vector Serotype rh.10 Carrying Human SGSH and SUMF1 cDNAs in Children with Mucopolysaccharidosis Type IIIA Disease : Results of a Phase I/II Trial », M. Tardieu, 2014

(3) « AAVrh10 vector corrects disease pathology in MPS IIIA mice and achieves widespread distribution of sulfamidase in the brain of large animals », M. Hocquemiller et al., 2019

(4) « Human Gene Therapy Clinical Development », M. Rosenberg, 2004 et « AAVrh.10-Mediated APOE2 Central Nervous System Gene Therapy for APOE4-Associated Alzheimer's Disease », J.B. Rosenberg, 2018

Figure 5.5 – Administration directe au système nerveux



5.2 Principales activités de la Société

5.2.1 Le traitement de LYSOGENE contre la maladie de Sanfilippo de type A

À ce jour, les efforts médicaux, très largement insuffisants, sont portés sur l'atténuation des symptômes de la MPS IIIA : hyperactivité, troubles du sommeil, gestion des complications telles que les infections respiratoires à répétition, les diarrhées chroniques et les complications orthopédiques liées au déficit neurologique progressif. Il n'existe, à la connaissance de la Société, aucun traitement permettant de stabiliser ou de ralentir la dégradation clinique des patients souffrant de cette maladie.

L'objectif d'une approche thérapeutique par thérapie génique est d'assurer une production directe et continue des enzymes dans les organes ciblés en intégrant dans la cellule une copie du gène fonctionnelle.

5.2.1.1 Mécanisme d'action et description du produit

À la suite de l'administration directe dans le SNC, l'AAVrh10 est diffusé localement et transporté par les axones des neurones à des structures cérébrales éloignées des sites d'injection.

À l'entrée dans les cellules, le matériel génétique qui code pour la protéine SGSH est transporté au noyau, dans lequel il sera transcrit en ARNm, permettant par la suite la production par la

cellule d'une protéine SGSH fonctionnelle. Les cellules ainsi transduites sécrètent alors l'enzyme de façon systématique, générant une source intracérébrale permanente de l'enzyme, qui par diffusion permet la correction de régions non transduites par un mécanisme de « *cross-correction* ».

5.2.1.2 Résultats précliniques et cliniques du candidat médicament de première génération

5.2.1.2.1 Études et résultats précliniques

Les preuves d'efficacité et d'innocuité du candidat médicament de première génération de la Société, LYS-SAF301, ont été apportées à la suite de trois études précliniques sur trois espèces animales différentes (modèle murin atteint de MPS IIIA, les preuves d'innocuité et de biodistribution* ont été menées sur les modèles murin, canin et singe sains).

Les études *in vivo* menées par la Société ont permis de démontrer chez le modèle murin (i) l'expression enzymatique de

la SGSH dans le cerveau, (ii) la réduction de substrat accumulé et (iii) la correction de la neuropathologie. Par ailleurs, aucun signe de toxicité sérieuse n'a été révélé dans les études sur le modèle murin et le modèle canin.

Sur la base de ces résultats, la Société a obtenu en 2011 les autorisations réglementaires requises pour lancer un essai clinique de Phase 1/2.

5.2.1.2.2 Essai clinique de Phase 1/2 du candidat médicament de première génération : P1-SAF-301

Protocole, Patients et Méthodes

La Société a conduit entre 2011 et 2013 un essai clinique de Phase 1/2 (P1-SAF-301) de son candidat médicament de première génération, LYS-SAF301. En 2014, ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue scientifique *Human Gene Therapy* sous le titre « *Intracerebral Administration of Adeno-Associated Viral Vector Serotype rh.10 Carrying Human SGSH and SUMF1 cDNAs in Children with Mucopolysaccharidosis Type IIIA Disease: Results of a Phase 1/2 Trial* ».

Quatre enfants souffrant de la MPS IIIA, à l'âge compris entre 2 ans et 6 ans, ont été recrutés, au centre hospitalier des Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (Bicêtre), dans cet essai clinique de Phase 1/2, ouvert, monocentrique, à bras unique.

Les principaux critères d'inclusion dans cette étude furent les suivants : (i) les patients devaient être âgés de 18 mois à 6 ans

révolus, (ii) avoir des manifestations cliniques de la maladie survenues dans les cinq premières années de leur vie et (iii) avoir une activité enzymatique dans les cellules sanguines périphériques inférieure à 10 % des niveaux de contrôle.

LYS-SAF301 a été administré aux patients par voie intracrânienne. Ce vecteur a été administré à une dose totale de $7,2E+11$ vg par patient de façon bilatérale dans la matière blanche (12 dépôts réalisés simultanément à travers 6 micro-incisions).

Pour prévenir l'élimination des cellules transduites, un traitement immunosuppresseur* a débuté quinze jours avant l'intervention et a été maintenu lors du suivi du traitement.

L'étude a satisfait son principal critère d'évaluation sur l'innocuité et la tolérance du traitement

Après une période de suivi d'une année suivant l'administration intracrânienne du vecteur AAVrh10 contenant les gènes SGSH et SUMF1, l'essai clinique a permis de démontrer des profils favorables de tolérance et d'innocuité du traitement.

Par ailleurs, l'étude a également donné des signes encourageants d'efficacité avec une amélioration des fonctions neurocognitives chez le patient âgé de 3 ans. De plus, une amélioration des troubles du comportement, de l'hyperactivité et des troubles du sommeil a été observée par les parents sur la majorité des patients.

Ces résultats encourageants confirment la connaissance approfondie favorable de la Société sur le transfert de gène dans le SNC, au moyen du vecteur AAVrh10, dont les propriétés de distribution et d'innocuité ont été démontrées aussi dans le traitement d'autres maladies lysosomales telles que la maladie de Batten dans des études menées sur les modèles murins et primates non humains.

5.2.1.2.3 Le suivi à long terme de la Phase 1/2, P2-SAF-301, confirme l'innocuité du traitement

En 2013, la Société a lancé le suivi clinique à long terme P2-SAF-301. Conformément aux attentes des autorités réglementaires, celui-ci a pour objectif d'évaluer, à 5 ans, les profils de tolérance et d'innocuité du traitement chez les patients souffrant de la MPS IIIA traités avec LYS-SAF301. Il s'agit d'un essai ouvert d'observation clinique sans administration de traitement assuré aux Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (Bicêtre).

Ce suivi de long terme a pour (i) critère principal d'évaluation : la collection de données d'innocuité et de tolérance à long terme; (ii) critère secondaire d'évaluation : la collection de mesures d'efficacité du traitement sur les plans neurologiques, neuropsychologiques et éventuellement sur les marqueurs biologiques.

Deux années après l'administration du vecteur, les résultats préliminaires ont confirmé le profil d'innocuité encourageant du candidat médicament malgré l'observation d'une régression cognitive lente chez les patients.

Trois années suivant l'administration du traitement, l'Investigateur Principal de l'essai clinique a partagé les résultats d'innocuité et

évaluations neurocognitives avec le comité indépendant de « *Data Monitoring* » (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB).

Tous les patients ont complété les 5 ans de suivi après administration du traitement confirmant le profil d'innocuité et la bonne tolérance clinique. Aucun effet secondaire relié au produit n'a été identifié.

En dépit de ces résultats encourageants, il est apparu indispensable d'améliorer le programme pour obtenir une efficacité plus importante du traitement (Cf. Paragraphe 5.2.1 du présent document d'enregistrement universel). La Société a donc développé un nouveau candidat médicament, LYS-SAF302, aux performances supérieures. Elle a par ailleurs mis en place une série de mesures visant à augmenter significativement les chances de succès de son développement : identification et sélection d'outils d'évaluation cliniques pertinents et adaptés au développement d'un candidat médicament, choix d'un dispositif d'injection aux qualités spécifiques, sélection d'une plateforme industrielle de production, constitution d'une équipe hautement spécialisée basée en France et aux États-Unis.

5.2.1.3 Études et résultats précliniques du candidat médicament de seconde génération

LYS-SAF302 est un candidat médicament de seconde génération, développé par la Société pour le traitement de la MPS IIIA.

Ce vecteur thérapeutique permet de véhiculer le gène SGSH codant pour l'enzyme déficiente, dirigé par le promoteur CAG. La Société, sur la base d'études qui ont démontré que la surexpression de cet activateur n'était pas nécessaire car il est

naturellement présent chez les patients atteints de MPS IIIA, a privilégié la suppression du gène SUMF1 rendant possible l'intégration du promoteur CAG plus performant en remplacement du promoteur PGK.

Les principaux résultats obtenus sur le modèle animal après injection de LYS-SAF302 sont résumés dans le tableau ci-dessous :

N° d'étude/Statut BPL*	Objectif	Espèce	Produit	Conclusions
NC-SAF301-S002/ Non-BPL	Comparabilité	Souris MPS IIIA	LYS-SAF301/ LYS-SAF302	Supériorité de LYS-SAF302 en termes d'expression enzymatique et de réduction de substrat, sans apparition de réaction immunitaire suite à l'administration du vecteur thérapeutique.
NC-SAF302-S005/ Non-BPL	Efficacité Toxicologie	Souris MPS IIIA	LYS-SAF302	Efficacité dose dépendante avec réduction des substrats primaires et secondaires, amélioration de la microgliose et de l'extension endo / lysosomale.
NC-SAF302-S002/ Non-BPL	Biodistribution	Chien Beagle	LYS-SAF302	Efficacité des canules (MRI Interventions) à un débit d'injection de 5 µL / min.
NC-SAF302-S007/ Non-BPL	Biodistribution	Chien Beagle	LYS-SAF302	Les volumes de distribution du gadolinium, l'activité des vecteurs et des enzymes sont corrélés au volume injecté.
NC-SAF302-S008/ Non-BPL	Biodistribution	Primate	LYS-SAF302	97% (± 2) des échantillons de cerveau testés expriment une augmentation de l'activité de SGSH supérieure à 20% après l'injection de LYS-SAF302, à un volume d'injection et une dose totale (par rapport à la masse cérébrale) comparables à l'essai clinique prévu (injection de 3 µL / g de cerveau à une concentration de 2,4 E + 12 vg / mL chez l'homme <i>versus</i> 3,6 E + 12 vg / mL dans le primate).
NC-SAF302-S006/ BPL	Toxicologie Biodistribution	Primate	LYS-SAF302	L'administration de LYS-SAF302 à des doses jusqu'à 10 fois supérieures à la dose clinique n'a pas entraîné de mortalité et aucun changement n'a été observé sur le poids corporel, les paramètres ECG, l'évaluation clinique, le poids des organes ou leurs analyses macroscopiques. Les changements microscopiques observés au niveau cérébral n'étaient associés à aucun signe clinique ni comportemental.

En conclusion, la dose clinique choisie (7,2E + 12vg total; 7,2E + 09vg / g de cerveau) devrait permettre une large diffusion enzymatique dans le cerveau (sur la base de l'étude NC-SAF302-S008 chez le primate) conduisant à une correction de la

maladie (d'après l'étude souris NC-SAF302-S005) avec une marge de sécurité de 10 fois celle testée dans l'étude toxicologique pivot.

5.2.1.4 Étude d'Histoire Naturelle sur la MPS IIIA : P3-LYS-SAF, 1^{er} étape du plan clinique d'enregistrement

5.2.1.4.1 Les études d'Histoire Naturelle de la MPS IIIA, à ce jour

Plusieurs publications scientifiques parues au cours des deux dernières décennies mettent en avant une description clinique de la MPS IIIA. Ce sont toutefois les toutes dernières parutions qui ont permis de progresser de manière décisive sur la description et la quantification des signes cliniques dans cette pathologie :

- Heron et al. ont publié les résultats d'une étude rétrospective sur 165 patients souffrant de la MPS IIIA, dans le cadre d'un

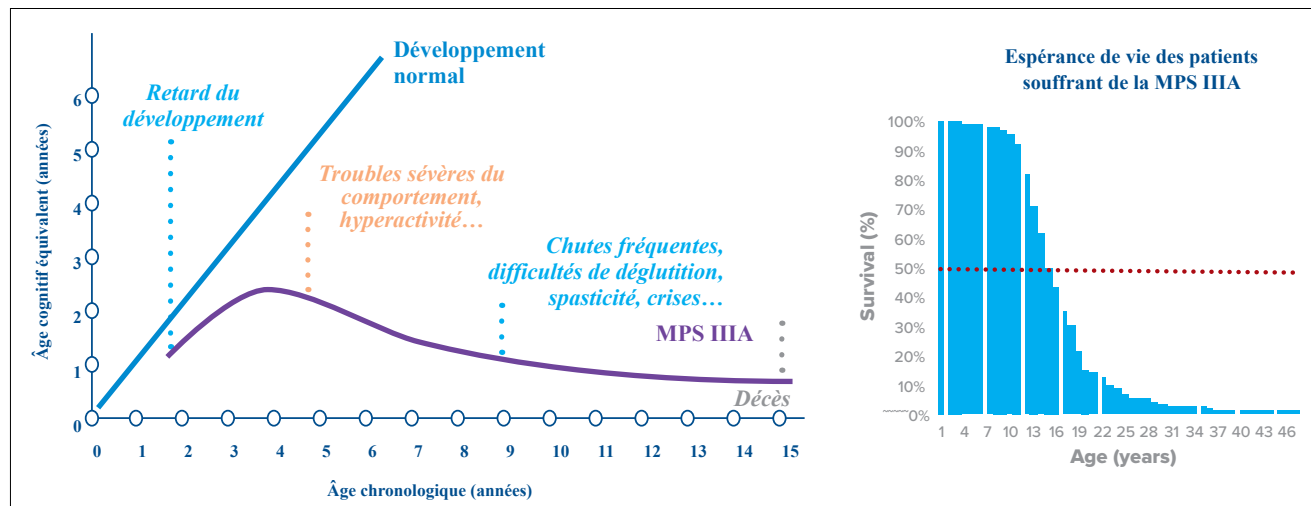
recrutement plurinational de 274 patients souffrant de la MPS tous types confondus : A, B, C et D, entre 1990 et 2006.

- S'appuyant sur un groupe de 11 patients souffrant de la MPS IIIA, Buhman et al., grâce à un suivi longitudinal (*i.e.* suivi d'une population dans le temps) une fois tous les deux ans et quatre ans, et à l'aide d'outils standardisés, ont été les premiers à observer le développement neurologique exprimé comme la corrélation entre l'âge de développement et l'âge chronologique.

Selon ces publications, la MPS IIIA se caractérise par des manifestations neurologiques graves évolutives, telles que le retard dans l'acquisition des facultés de langage puis leur perte, la perte de l'audition, des troubles du comportement majeurs, un

déclin cognitif rapide à partir de l'âge de trois ans, la perte de la marche, l'entrée dans un état végétatif, et le décès prématuré des patients (en moyenne à l'âge de 15 ans).

Graphique 5.6 – Traits caractéristiques de l'évolution de la MPS IIIA



Source : Société, adapté des résultats de l'étude d'Histoire Naturelle publiée par Shapiro et al.

En 2015, Shapiro et al.⁽¹⁾ ont conduit une étude longitudinale portant sur un groupe de 25 patients souffrant de la MPS IIIA, suivis pendant 2 ans, afin de collecter des données sur l'évolution naturelle de la maladie et identifier les différents objectifs à cibler lors de la mise en place d'essais cliniques futurs. L'étude a confirmé l'évolution générale de la maladie pour 19 patients diagnostiqués avant l'âge de 6 ans, pour lesquels cette évolution a été définie comme rapide, en contraste avec les autres patients souffrant d'une forme moins lourde de la maladie. L'étude de Shapiro et al. offre une granularité fine de l'évolution de la maladie. Elle permet notamment de documenter qu'au-delà de l'âge de 2 ans, aucun développement cognitif ne

devait être attendu/espéré chez les enfants souffrant de la maladie MPS IIIA.

Pour cette population souffrant de l'évolution rapide, telle que rapporté par Buhman et al., le groupe présente une évolution croissante du développement cognitif jusqu'à l'âge de 2 à 3 ans, suivi par un ralentissement du développement entre l'âge de 3 et 4 ans, puis d'un déclin marqué des facultés motrices et cognitives après l'âge de 4 ans. Cette étude s'appuie également sur les analyses des indices d'âge de développement et de quotient de développement qui permettent d'évaluer de façon précise l'évolution des capacités cognitives des patients.

5.2.1.4.2 Étude d'Histoire Naturelle lancée par la Société, P3-LYS-SAF

Sur la base de ces études, et conformément aux recommandations formulées par l'EMA lors d'une procédure d'avis scientifique « *Scientific Advice* » en 2015, la Société a lancé au cours de l'année 2016, une étude d'Histoire Naturelle (étude observationnelle) sur la MPS IIIA simultanément dans quatre pays d'Europe (France, Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni) ainsi qu'au Brésil. La Société a recruté 23 patients âgés de moins de 9 ans, souffrant de la forme sévère de la maladie, dont 17 ont complété l'étude jusqu'à la fin (24 mois).

La Société a estimé qu'il était important de réaliser cette étude pour mieux comprendre la maladie mais aussi pour mieux définir le périmètre des essais cliniques futurs. Les patients recrutés dans l'étude d'Histoire Naturelle serviront ainsi de groupe de contrôle pour l'étude pivot actuellement en cours. Cette approche a été validée avec l'EMA et la FDA lors de consultations réglementaires en 2016 et 2017.

Les différentes analyses ont été menées à l'aide d'outils standardisés pour documenter de façon plus précise et objective la maladie et son évolution et fournir des données de référence pour la Phase Pivot – ceci n'était pas faisable, historiquement, dans le cadre de l'essai P1-SAF-301. Cette étude visait notamment à consolider les récentes données, en particulier celles obtenues par Shapiro et al., grâce à l'utilisation de tests standardisés identiques sur la partie cognitive et comportementale mais également à apporter de nouvelles données, grâce au suivi quantitatif du sommeil et de la qualité de vie, envisagés comme des critères d'évaluation secondaires pour la Phase Pivot. Toutes les données de cette étude d'Histoire Naturelle serviront de groupe contrôle dans le cadre de la Phase Pivot. Le lancement de la Phase Pivot n'étant toutefois pas conditionné au fait que l'étude observationnelle soit terminée, la Société a pu initier la Phase Pivot en parallèle.

(1) « *A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA* » EG. Shapiro, I. Nestrasil, 2016

Les aspects cognitifs et comportementaux ont été évalués via l'échelle de Bayley (Bayley Scales of Infant Development III - BSID-III), l'échelle de Vineland (VABS-II) et l'échelle Sanfilippo Behavior Rating Scale (« SBRS »).

La qualité de vie des parents et de leurs enfants, sévèrement impactée par ce syndrome, a été évaluée au moyen de questionnaires spécifiques : Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL), HUI3, MAPI et GHQ13. Les troubles du sommeil ont été suivis et mesurés au moyen de moniteurs d'activité (tel que l'ActiWatch® Phillips), et des questionnaires sur la qualité du sommeil.

À la date du présent document d'enregistrement universel, l'étude est complétée et analysée⁽¹⁾. L'âge médian au moment du recrutement était de 61 mois (de 28 à 105 mois). L'âge médian au diagnostic était de 37 mois.

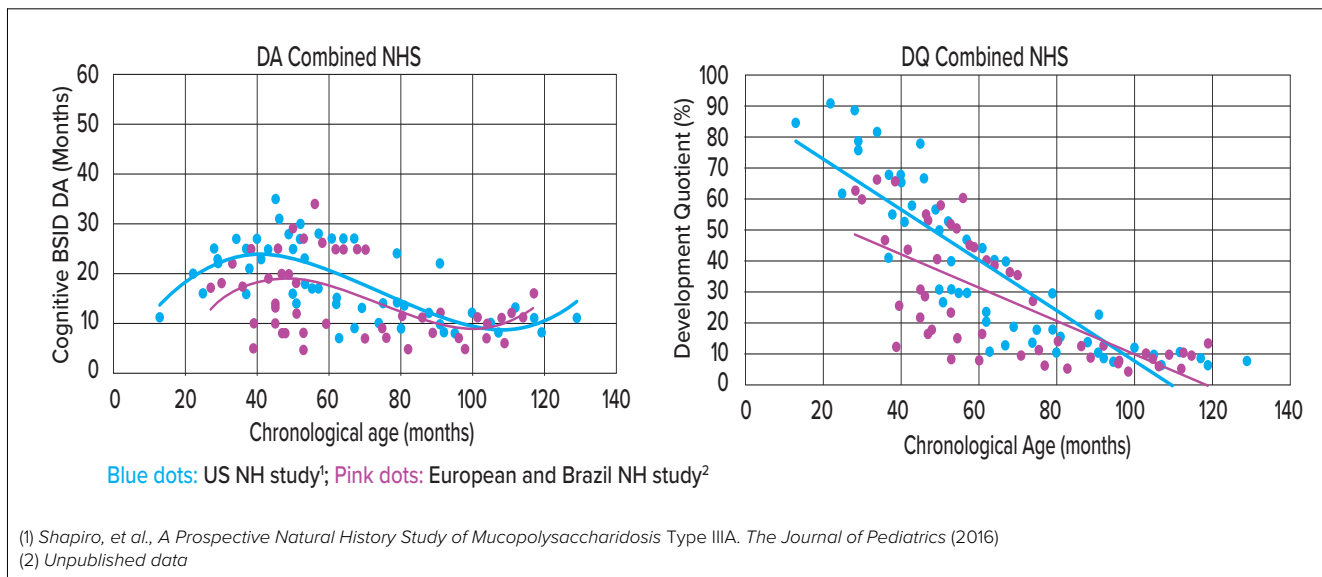
Le quotient de développement (QD) est le rapport entre l'âge de développement et l'âge réel d'un enfant, multiplié par 100. C'est l'équivalent du quotient intellectuel des tests d'intelligence et plus spécifiquement pour le BSID. Les données à la première visite ont montré un âge moyen de développement selon le BSID-III de 15,2 mois (4,67 à 29 mois) avec un quotient de développement cognitif (QD) moyen de 31,25% (n = 23). Sept

sujets, tous âgés de moins de 51 mois, avaient un QD supérieur ou égal à 50% au départ avec une moyenne de 58,9% et 16 sujets avaient un score en dessous des 50% avec une moyenne de 19,2%. À 12 mois, le QD moyen était de 25,71% (n = 19) et à 24 mois, le score moyen était de 17,6% (n = 17). Le QD a diminué de 17,8% et de 43,8% à 12 et 24 mois, respectivement.

Au départ, la moyenne de l'âge de développement (AD) mesurée par le VABS-II était de 19,32 mois. Le QD VABS-II moyen était de 54,2% légèrement supérieur aux scores moyens QD BSID. Au cours de l'étude, le QD a diminué lentement au cours de la première année atteignant 49,7% à 1 an (soit une diminution de 8,3%), avec une accélération de la décroissance au cours de la deuxième année pour atteindre 38,4% à 2 ans (soit une diminution de 29,5%).

La mise en commun de nos données avec des données publiées précédemment par Shapiro et al. permet de constituer un groupe de contrôle robuste pour la Phase Pivot en cours. Des sous-groupes homogènes sont identifiés pour lesquels les changements peuvent être évalués au fil du temps. Ces données ont été présentées lors du WORLDSymposium™ 2019 (Graphique 5.2).

Graphique 5.7 – Résultats préliminaires de l'Histoire Naturelle de LYSOGENE combinés avec les données préexistantes (23 patients pour LYSOGENE, 19 patients pour l'étude de Shapiro et al.)



5.2.1.4.3 Études pour comprendre les préférences des patients et les symptômes les plus importants à traiter

Plusieurs initiatives de recherche axées sur les patients ont été menées afin d'éclairer sur les sujets importants de la MPS IIIA et prioriser leur degré d'impact / pertinence pour le patient et la famille. Elles incluent :

(i) L'étude ICON sponsorisée par LYSOGENE dans le cadre de l'étude d'Histoire Naturelle « Recherche de méthodes qualitatives et quantitatives sur les parents et les enfants atteints de MPS IIIA »;

- (ii) Expériences des parents quant à l'impact du syndrome de Sanfilippo et aux besoins de traitement non satisfaits : une évaluation qualitative (Ackerman Porter et al., 2020);
- (iii) Évaluation par les soignants des indicateurs de résultats significatifs dans le cadre des essais pour le traitement du syndrome de Sanfilippo (Ackerman Porter et al., non publié).

(1) Study results published in 2021: Wijburg et al, 2021 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719221011859>

Ces études montrent que les parents évaluent la communication (langage) et la mobilité (marche) comme des éléments très importants à traiter. D'autres éléments comme le sommeil (veille

nocturne), la douleur, le comportement et l'alimentation sont également des points importants à traiter.

5.2.1.5 L'essai clinique de Phase Pivot, seconde étape du plan clinique d'enregistrement

Le protocole mis en place par la Société est une Phase Pivot, non randomisée, en ouvert, multicentrique avec une administration intracérébrale de LYS-SAF302 pour le traitement de la MPS IIIA. Dans cet essai clinique, la Société a recruté 19 patients souffrant de la MPS IIIA, aux États-Unis et en Europe.

L'objectif principal de cette étude consiste à déterminer l'efficacité de l'administration directe au SNC de LYS-SAF302. Celle-ci sera mesurée par le ralentissement du déclin neurologique des patients, vingt-quatre mois après le traitement, en comparaison avec le développement de la pathologie observé sans traitement (données de l'étude d'Histoire Naturelle et de Shapiro et al., 2016 et servant de groupe contrôle).

Critère d'évaluation principal :

Changement du quotient de développement (QD) par rapport à la régression rapportée dans les études d'Histoire Naturelle. Le quotient de développement sera mesuré pour chaque patient à

l'aide de l'un des deux instruments standards, BSID-III ou le Kaufman deuxième édition (KABC-II), en fonction de l'âge et du développement cognitif.

Les critères d'évaluation secondaires visent :

- (i) à évaluer l'efficacité du traitement sur le comportement et les troubles comportementaux des patients avec le test VABS-II;
- (ii) à évaluer les changements de la structure du sommeil tels que mesurés par le questionnaire sur les habitudes de sommeil des enfants (CSHQ);
- (iii) à évaluer l'effet du traitement sur la qualité de vie du patient et de sa famille;
- (iv) à mesurer la sécurité et la tolérance d'une administration intracérébrale de LYS-SAF302;
- (v) à évaluer l'effet du traitement sur l'atrophie du cerveau (observation par imagerie médicale).

sulfate dans le liquide céphalo-rachidien par rapport aux valeurs avant traitement. A l'opposé, il n'y a pas eu d'évolution de la concentration d'HS dans le sérum après le traitement avec LYS-SAF302. En outre, des réductions d'environ 30 % des gangliosides GM2 et GM3, substances de surcharge secondaires considérées comme des contributeurs possibles aux dommages neuronaux dans les maladies de surcharge lysosomale, ont été observées dans le LCR des patients traités, 12 mois après le traitement par rapport aux valeurs avant traitement. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle LYS-SAF302 administré par voie intra-parenchymateuse, entraîne une réduction spécifique de l'héparane sulfate et des gangliosides entrant dans le LCR à partir du parenchyme cérébral, sans effet sur les biomarqueurs entrant dans le LCR à partir d'autres sources que le cerveau, telles que la moelle épinière, le plexus choroïde ou le sang.

L'étude pivot de LYS-SAF302 a démarré fin 2018 avec l'activation de quatre centres aux États-Unis et quatre centres en Europe. Le premier patient enrôlé a été traité en février 2019 et 19 patients ont été traités au total en un peu plus d'un an.

En outre, les concentrations sériques de neurofilaments à chaînes légères (NF-L), biomarqueurs des lésions axonales, ont également été analysées. Après traitement, les concentrations sériques moyennes de NF-L ont augmenté, à près de deux fois la valeur initiale à 6 mois. Cette augmentation pourrait être due soit à la progression de la maladie, soit à des dommages neuronaux transitoires induits par la chirurgie intracrânienne, comme cela a été rapporté dans d'autres essais cliniques avec des produits pharmaceutiques différents. À 12 mois, les taux moyens de NF-L sont revenus aux valeurs initiales, puis ont diminué jusqu'à environ la moitié des valeurs initiales à 18 et 24 mois. Une diminution des NF-L en dessous des niveaux initiaux peut indiquer un effet positif du traitement. Ces résultats très encourageants confirment et étayent les preuves de réponses biologiques positives au traitement LYS-SAF302 chez les patients recrutés dans l'essai AAVance.

Le recrutement a été interrompu en juin 2020 à la demande de la FDA et du DSMB du fait de l'observation par IRM de signaux localisés aux points d'injection intracérébraux. La Société a réalisé un travail de collecte et d'analyse des informations nécessaires pour comprendre les signaux observés par IRM et évaluer l'impact clinique, le cas échéant. Au moment de cette demande de suspension, la cohorte principale de l'étude était déjà complète et tous les patients traités continuent dans l'étude et sont suivis selon le protocole.

La Société a publié, puis présenté au WORLDSymposium™ 2021, des premières données positives sur les biomarqueurs avec LYS-SAF302 relatifs aux variations de concentration d'héparane sulfate, biomarqueur de la maladie MPS IIIA, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez 9 patients. Ces données ont été confirmées par une analyse ultérieure sur 16 patients, qui a fait l'objet d'une présentation au WORLDSymposium™ 2022. L'analyse à 6 et 12 mois après le traitement avec LYS-SAF302 fait apparaître une réduction de 23 % de la concentration d'héparane

Les résultats à 24 mois des 16 patients de la cohorte principale sont attendus au troisième trimestre 2022.

5.2.1.6 Une production assurée par des partenaires industriels spécialisés

LYS-SAF302 est produit par l'introduction de trois molécules d'ADN (les plasmides*), dans une lignée cellulaire humaine : lignée certifiée HEK293. L'ADN codant pour le gène thérapeutique est fourni par le premier plasmide tandis que les gènes issus d'AAVrh10 codant les protéines de la capsid, et les gènes de réplication sont fournis par un deuxième plasmide, et que les gènes présentant des fonctions auxiliaires sont fournis par un troisième plasmide. La société Henogen S.A. (filiale du groupe américain Thermo Fisher Scientific) est en charge de l'amplification et de la caractérisation des cellules HE293 en « Master Cell Bank » (MCB) qui a été ensuite dérivée en « Working Cell Bank » (WCB). La WCB est ensuite utilisée pour la production du produit clinique. À l'issue de l'amplification des cellules provenant de la WCB, les trois plasmides sont introduits dans ces cellules permettant ainsi la production d'AAV SAF302. L'AAV SAF302 subit ensuite des étapes de purification afin d'obtenir le candidat médicament.

Pour assurer la conception de vecteurs thérapeutiques AAVrh10, la Société dispose d'une licence exclusive mondiale, pour l'utilisation de la technologie AAVrh10 dans la MPS IIIA, acquise auprès de REGENXBIO (Cf. Section 20.3 du présent document d'enregistrement universel).

Le produit est conservé à une température inférieure à -70°C et des études de stabilité sont effectuées afin de déterminer la durée de vie du produit. Les études de stabilité du produit clinique LYS-SAF301 injecté lors de l'essai clinique de Phase 1/2 ont montré une stabilité du produit jusqu'à 3 ans post-production tandis que les études sur le produit clinique LYS-SAF302 ont montré à ce stade une stabilité de 30 mois.

La Société sous-traite la production et le conditionnement de LYS-SAF302 et ne dispose, à ce jour, d'aucune capacité en propre de fabrication à échelle clinique ou commerciale.

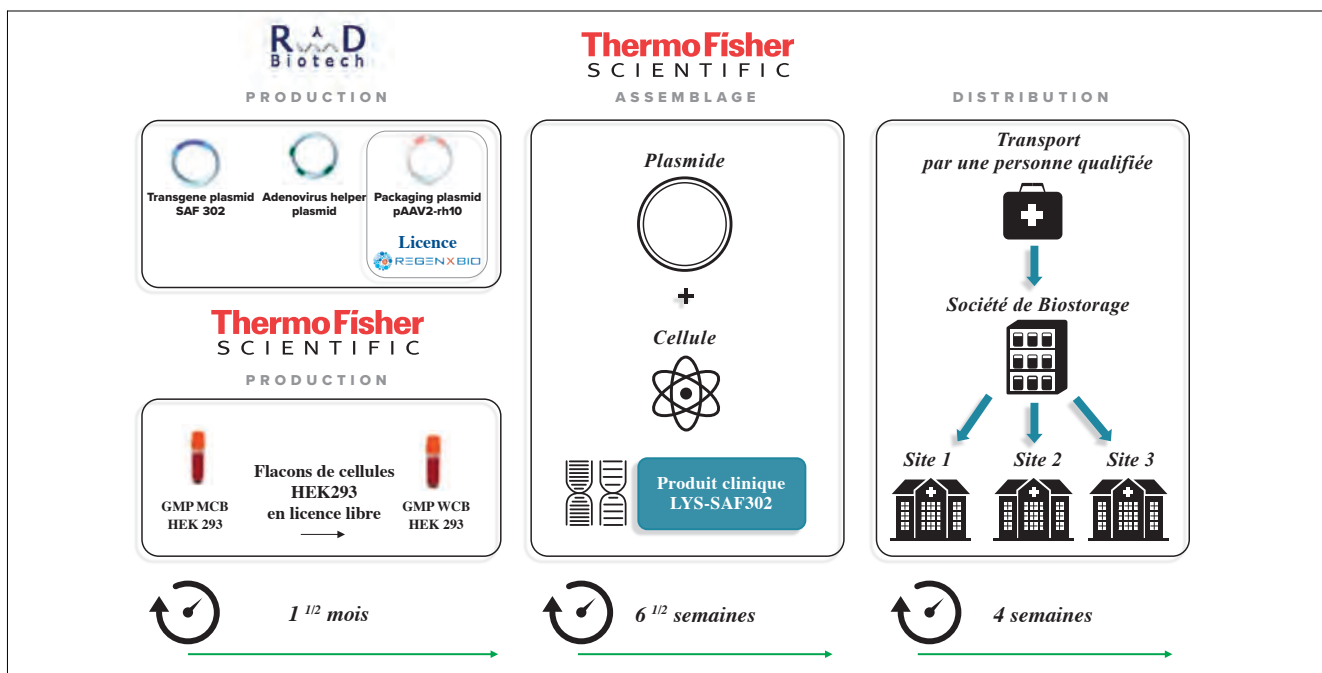
La Société a ainsi contracté avec Henogen S.A. un « *master service agreement* » relatif à la production du candidat médicament LYS-SAF302 (Cf. Paragraphe 20.1.3 du présent document d'enregistrement universel). Cet accord a permis à la Société d'assurer l'approvisionnement de lots dans le cadre des études précliniques et d'assurer l'approvisionnement de lots dans le cadre de la Phase Pivot en cours, conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain (cGMP).

Le choix de la société Henogen S.A. comme partenaire industriel repose sur son expérience dans la production des vecteurs viraux, sa capacité à conduire des analyses complètes de développement et de qualification et sa volonté de développer des capacités de production industrielle et commerciale de LYS-SAF302.

En parallèle des différentes étapes de fabrication du produit, la Société a mis en place des processus extrêmement stricts de contrôles qualités intermédiaires et en fin de chaîne de production. Les premiers lots cliniques ont été libérés en 2018.

Compte tenu de la résiliation de l'accord avec SAREPTA sur les droits de commercialisation et la production mondiale du futur produit commercial intervenue en janvier 2022 et effective en juillet 2022, la Société récupérera la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit.

Figure 5.8 – Cycle de production et d'acheminement de LYS-SAF302



5.2.1.7 Environnement concurrentiel

À la connaissance de la Société, les sociétés ou établissements universitaires qui développent à ce jour des programmes précliniques et cliniques, autres que de thérapie génique, dans le traitement de la MPS IIIA sont (i) la société SOBI, (ii) la société Armagen et (iii) la société Biostrategies LC :

- (i) la société SOBI, basée en Suède, développe un programme clinique d'enzymothérapie de substitution (ERT), s'appuyant sur l'administration par voie intraveineuse de l'enzyme SGSH modifiée pour accroître sa stabilité. Son essai clinique de Phase 1 doit porter sur 9 patients, et a commencé en août 2018 suite à l'approbation de son IND par la FDA;
- (ii) la société Armagen, basée aux États-Unis, développe un programme préclinique d'enzymothérapie de substitution (ERT) vectorisé. Sa molécule de fusion entre la SGSH et l'anticorps monoclonal anti-insuline permettant une meilleure pénétration cérébrale est actuellement en phase préclinique. L'AGT-184 a obtenu la désignation de produit orphelin en août 2019 ;
- (iii) la société Biostrategies LC est une petite start-up de l'Arkansas fondée en 2007 qui développe une molécule de fusion lectin-SGSH revendiquée capable de passer la barrière hémato-encéphalique par voie intranasale actuellement en phase exploratoire.

À titre informatif, deux sociétés ont stoppé leur programme pour manque d'efficacité, respectivement : la société Shire a stoppé en 2016 son programme d'enzymothérapie de substitution (ERT) par administration intrathécale en Phase 2b; l'Université de Manchester a stoppé en 2018 son programme de thérapie par réduction de substrats (SRT) basé sur l'administration orale de génistéine en Phase 3.

À la connaissance de la Société, les sociétés qui développent à ce jour des programmes précliniques et cliniques de thérapie génique dans le traitement de la MPS IIIA sont (i) Abeona Therapeutics, (ii) Esteve et (iii) Orchard Therapeutics :

- (i) la société Abeona Therapeutics, basée aux États-Unis, a démarré un programme clinique de thérapie génique *in vivo* de Phase 1/2, s'appuyant sur l'utilisation de l'AAV9 contenant le gène codant pour la SGSH administré par voie intraveineuse. En octobre 2020, 18 patients ont été traités dans 3 cohortes différentes. Les résultats préliminaires publiés jusqu'alors montrent une diminution du substrat

toxique (héparane sulfate) dans le liquide céphalo-rachidien et une diminution du volume du foie corrélée à la dose injectée. Les résultats neurocognitifs ne permettent pas de démontrer l'efficacité clinique de ce produit expérimental sur les caractéristiques principales de la maladie puisque seuls les 3 plus jeunes patients traités (en dessous de 27 mois) à la plus forte dose ont pour le moment un développement cognitif préservé; cependant, ces patients n'ont pas encore atteint l'âge auquel le déclin cognitif est visible dans l'Histoire Naturelle de la maladie, il est donc trop précoce de conclure sur une quelconque efficacité ;

- (ii) la société Esteve, basée en Espagne, a démarré en 2018 un programme clinique de thérapie génique *in vivo*, s'appuyant sur l'utilisation du vecteur AAV9 administré par voie intracérébro-ventriculaire dans le liquide céphalo-rachidien pour la diffusion de l'enzyme fonctionnelle. À la date du présent document d'enregistrement universel, la société Esteve a traité environ 6 patients mais n'a pas présenté de résultats de cette étude de Phase 1/2 ;
- (iii) la société Orchard Therapeutics, basée au Royaume-Uni, développe un programme préclinique de thérapie génique autologue* *ex vivo*, basée sur l'utilisation du vecteur lentiviral pour la correction génétique des cellules souches, préalablement extraites du patient par une technique de prélèvement (la leucaphérèse) ou au moyen d'un extrait de moelle épinière, puis réinjectées de la même façon pour permettre la distribution de l'enzyme fonctionnelle. L'étude de Phase 1/2 a été initiée en janvier 2020 avec 5 patients traités au total. Des résultats préliminaires sur 4 patients ont été publiés montrant une surexpression de l'enzyme thérapeutique et une diminution des niveaux de substrat trois mois après le traitement. La société Orchard Therapeutics prévoit de publier de nouvelles données intérimaires en 2022.

LYSOGENE estime, sur la base de l'étude de Fraldi et al. et de ses propres études précliniques et cliniques qu'elle a menées pour ses candidats médicaments pour le traitement de la MPS IIIA, que son approche qui consiste à l'administration directe au SNC du vecteur AAVrh10 est la solution la plus appropriée en comparaison des autres traitements en voie de développement et a le potentiel d'offrir de meilleurs résultats dans le traitement de la MPS IIIA.

5.2.2 Le programme dans la gangliosidose à GM1

Les efforts médicaux actuels sont portés sur l'atténuation des symptômes de la maladie. Ces efforts sont largement insuffisants pour traiter les symptômes, enrayer l'évolution de la pathologie et prévenir le décès des patients. Il n'existe à la connaissance de la Société, aucun traitement permettant de stabiliser ou ralentir l'état clinique des patients souffrant de cette maladie.

L'objectif d'une approche thérapeutique par thérapie génique est d'assurer une production directe et permanente des enzymes dans les organes ciblés en intégrant dans la cellule une copie du gène fonctionnelle, et de traiter la cause originelle de la maladie afin d'apporter un bénéfice thérapeutique transformationnel aux patients.

5.2.2.1 Un mécanisme d'action similaire : faire produire l'enzyme manquante dans les cellules du cerveau

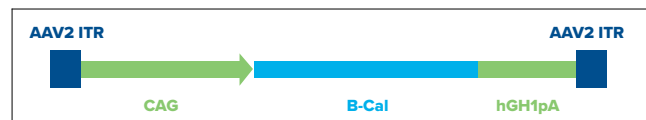
À l'entrée dans les cellules, le matériel génétique qui code pour la protéine β -gal est transporté au noyau, dans lequel il sera transcrit en ARNm, permettant par la suite la production d'une protéine β -gal fonctionnelle par la cellule. Les cellules ainsi transduites sécrètent alors l'enzyme de façon continue, générant une source permanente de l'enzyme dans le SNC qui par diffusion permet la correction de régions non transduites. En effet, l'enzyme libérée par les cellules transduites peut être capturée par des cellules voisines et conduite vers leurs lysosomes pour y accomplir la fonction enzymatique (mécanisme de *cross-correction*).

Le candidat médicament de la Société dans la gangliosidose à GM1, LYS-GM101, est un vecteur thérapeutique constitué d'un

AAVrh10 contenant le gène GLB1 codant pour l'enzyme β -galactosidase (β -gal) dirigé par le promoteur CAG.

La stratégie thérapeutique développée est similaire à celle développée pour la maladie de Sanfilippo : une thérapie génique permettant d'exprimer la β -galactosidase directement dans le cerveau et la moelle épinière par injection dans la grande citerne.

Figure 5.9 – Construction de LYS-GM101



5.2.2.2 Résultats précliniques de LYS-GM101

5.2.2.2.1 Études et résultats précliniques

La gangliosidose à GM1 est une MSL fatale, neurodégénérative qui affecte aussi les félins⁽¹⁾ et qui a également été générée par l'inactivation totale d'un gène chez le modèle murin dit « *knock-out* »⁽²⁾, permettant ainsi de définir les caractéristiques de la maladie et de développer des programmes de recherche sur des modèles présentant des similitudes avec les caractéristiques humaines.

La Société a lancé, à ce jour, un total de sept études précliniques pour le développement de son candidat médicament LYS-GM101 : une étude d'efficacité et de comparaison des voies d'administration chez la souris GM1 ; une étude d'efficacité et de comparaison des voies d'administration dans le modèle félin ; deux études comparatives d'efficacité dans le modèle de gangliosidose à GM1 félin à court et à long termes et une étude de toxicologie et de biodistribution chez le primate non humain.

5.2.2.2.2 Conclusion des études précliniques d'efficacité

Dans le modèle murin de gangliosidose à GM1, l'administration de versions murines de LYS-GM101 par la voie intracérébroventriculaire (ICV) a permis d'obtenir des taux physiologiques de β -galactosidase dans le SNC, associés à la normalisation des taux de gangliosides de GM1 à une dose ne présentant aucun effet indésirable manifeste. Il a été démontré que la distribution dans la grande citerne (CM) ou en ICV de la version féline de LYS-GM101 conférait une activité β -gal au cerveau, au cervelet et à la moelle épinière, tout en soulageant les défauts de stockage dans ces zones. L'administration dans la CM ou par ICV a donné des résultats similaires, avec une expression dans le cervelet légèrement supérieure avec la voie de la CM. L'administration intrathécale lombaire a montré une efficacité plus faible pour cibler le cerveau et le cervelet, même après l'injection d'un bolus chez le chat. Une efficacité clinique partielle et une survie prolongée ont été observées chez des chats porteurs de la gangliosidose à GM1 traités par injection dans la CM de la version féline de LYS-GM101, malgré les faibles niveaux d'augmentation du taux de β -gal dans le

cerveau. Les résultats de l'étude chez le primate montrent une expression et une activité élevées et large de l'enzyme β -gal après injection dans la CM. Basée sur la littérature et le fait que les individus ayant 15 % d'activité enzymatique résiduelle sont asymptomatiques, l'augmentation globale de 20% de l'activité β -gal observée dans le cerveau des primates prédit que cette dose devrait être associée à une amélioration clinique chez les patients atteints de gangliosidose à GM1. Par ailleurs, l'étude de toxicologie chez le singe n'a pas révélé de problème de toxicité majeur.

Ces études, associées à la littérature existante, justifient fortement le choix de l'administration intra-CSF pour l'administration de LYS-GM101 dans le cadre de l'essai clinique planifié et confortent l'idée que LYS-GM101 présente un profil d'innocuité et d'efficacité intéressant chez l'animal justifiant la conduite d'un essai clinique chez l'homme. Ces études ont servi à la constitution du dossier pour la soumission aux autorités réglementaires aux États-Unis et en Europe.

(1) « *Molecular consequences of the pathogenic mutation in feline GM1 gangliosidosis* », Martin, 2008

(2) « *AAV-Mediated Gene Delivery in Adult GM1-Gangliosidosis Mice Corrects Lysosomal Storage in CNS and Improves Survival* », R.C. Baek, 2010

5.2.2.3 Les développements cliniques planifiés

La Société, pour mieux définir le protocole de l'essai clinique et la mesure des critères d'évaluation primaire et secondaire du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la

gangliosidose à GM1, s'est appuyée sur des résultats mis en évidence par des études⁽¹⁾ d'Histoire Naturelle.

5.2.2.3.1 Les études d'Histoire Naturelle

La gangliosidose à GM1 est une maladie rare extrêmement grave. Des études prospectives d'Histoire Naturelle sur la gangliosidose GM1 (types I et II) ont récemment été publiées (Jarnes et al., 2020, Utz et al., 2015; Jarnes et al., 2017; Regier et al., 2016a; et Nestratil et al., 2018 et/ou sont en cours (NCT00668187, NCT02030015, NCT00029965), fournissant des informations supplémentaires sur le tableau clinique, les caractéristiques de la maladie et la progression clinique de la gangliosidose à GM1. Environ 200 patients atteints de gangliosidose à GM1, de tous âges, ont été rapportés et décrits (Muthane et al., 2004; Brunetti-Pierrri et al. 2008; Kannebley et al., 2015; Regier et al., 2016b; et Jarnes et al., 2017). Les données d'Histoire Naturelle publiées et en cours sur les patients atteints de gangliosidose à GM1, par phénotype, ont fourni des données précieuses relatives à la présentation et à la progression de la maladie et serviront de base de comparaison pour démontrer l'efficacité du candidat médicament LYS-GM101.

Les parents de patients atteints de gangliosidose à GM1 rapportent que les évaluations cliniques ne sont pas toujours bien adaptées pour saisir pleinement les caractéristiques de la maladie et d'autres paramètres qui ont un impact sur le patient et sa famille. Pour relever les défis méthodologiques liés à cette petite population hétérogène, LYSOGENE a lancé en 2020 une étude d'Histoire Naturelle par vidéo (GEMEO - NCT04310163) pour recueillir des données vidéo à domicile, spécifiques à chaque patient, et des entretiens qualitatifs avec les soignants.

Pendant cette étude d'une durée de deux ans, les parents ou tuteurs d'un enfant atteint de gangliosidose à GM1 collectent des données vidéo de patients pendant qu'ils effectuent des activités de la vie quotidienne spécifiques, au démarrage de l'étude et à des temps de suivi tout au long de l'étude et/ou soumettent des vidéos prises dans le passé. Toutes les vidéos sont soumises *via* une application de smartphone sécurisée. Les

évaluations vidéo se concentrent sur plusieurs signes distinctifs de la progression de la gangliosidose à GM1. Les soignants participent à des entretiens qualitatifs pour fournir un contexte aux vidéos et pour discuter des changements qu'ils observent au cours de l'étude. Les vidéos d'activités seront évaluées par des cliniciens experts. Les entretiens avec les parents et les activités évaluées par les cliniciens donneront des informations sur la progression de la maladie propre au patient pour chaque signe distinctif.

Il existe trois types de gangliosidose GM1, en fonction de l'âge d'apparition de la maladie.

- (i) Une forme infantile précoce grave d'évolution rapide débutant avant 12 mois (type 1). Les nourrissons présentent une hypotonie, un retard de développement et une neurodégénérescence rapidement progressive entraînant une hypotonie profonde, une spasticité, une dysphagie et des convulsions. L'Histoire Naturelle du type 1 est caractérisée par l'incapacité à atteindre ou maintenir les jalons moteurs du développement normal (maintien de la tête, position assise, debout, marche). Les jalons intermédiaires sont perdus vers l'âge de 18 mois et le décès survient généralement à l'âge de 2 à 3 ans.
- (ii) Le type 2 comprend une forme infantile tardive (type 2a) débutant entre 1 et 2 ans avec une espérance de vie de 5 à 10 ans et d'une forme dite juvénile (type 2b) d'apparition dans l'enfance entre 2 et 10 ans avec une espérance de vie de 20 à 30 ans.
- (iii) Une forme de l'adulte d'apparition plus tardive (type 3) caractérisée par une dystonie généralisée, une déficience intellectuelle progressive et des troubles de la marche.

Le degré de gravité de la maladie semble être lié au niveau d'activité de la β -galactosidase.

5.2.2.3.2 Essai clinique adaptatif en deux phases

En 2021, la Société a démarré une étude interventionnelle, multicentrique, en ouvert, au design adaptatif en deux phases évaluant l'administration intra-cisternale d'un vecteur recombinant de virus adéno-associé de sérotype rh.10 (AAVrh.10) portant le gène de la β -galactosidase humaine (GBL1). La première phase de l'étude prévoit le recrutement de 4 patients atteints des formes infantiles précoce et tardive dans la première étape de preuve de concept, pour évaluer la sécurité et la tolérance du produit à une dose établie dans le programme préclinique comme étant sûre et ayant un potentiel d'efficacité. L'objectif secondaire est également de collecter des

données préliminaires d'efficacité pour évaluer les critères d'évaluation qui serviront à la phase confirmatoire. À la date du présent document, 3 patients ont été traités dans des centres en Europe et aux États-Unis.

À l'issue de cette étape, si le profil d'innocuité de LYS-GM101 est satisfaisant, une phase confirmatoire sera lancée pour évaluer l'efficacité du produit sur 12 nouveaux patients atteints des formes infantiles précoce ou tardive. Une cohorte additionnelle séparée de patients atteints de la forme juvénile est également envisagée. Tous les patients seront suivis pendant au moins 5 ans (dont 3 ans de suivi long terme).

(1) « MRI/MRS as a Surrogate Marker for Clinical Progression in GM1 Gangliosidosis », D. Regier, C. Tift, 2015



Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement envisagé sont centrés sur la description de l'acquisition, du maintien ou de la perte de différents jalons moteurs, la survie globale, la mesure quantitative de l'atrophie cérébrale, l'évaluation du développement cognitif, moteur, social, l'acquisition ou la perte du langage. Ces mesures seront réalisées à l'aide des outils standardisés et validés déjà utilisés dans les différentes études d'Histoire Naturelle afin de pouvoir comparer les résultats à un groupe de contrôle. Il s'agit notamment du BSID-III, du VABS-II, du HINE, du HFMSE, du score ambulateur et de langage. Des mesures de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien et le sang seront également mesurées. La qualité de vie des patients et des parents sera également évaluée à l'aide de questionnaires.

Le 10 février 2022, à l'occasion d'une présentation du WORLDSymposium™ 2022, la Société a présenté des données préliminaires de sécurité favorables chez les deux premiers patients traités avec LYS-GM101. Aucun événement indésirable

lié à la voie d'administration intra-cisternale ou à la thérapie génique expérimentale n'a été observé plus de 5 mois après le traitement des deux premiers patients atteints de la forme infantile tardive, amenant le comité de surveillance des données de sécurité (DSMB) à autoriser le traitement de deux sujets supplémentaires atteints de la forme infantile tardive de la gangliosidose à GM1 pour achever la première phase de l'étude. Le troisième patient a été traité début février 2022.

Dans le cadre de cette étude clinique, la Société réalise une sous-étude vidéo des patients traités afin d'approfondir l'évaluation de son candidat médicament. Elle permettra de mieux comprendre l'impact spécifique dans le monde réel du potentiel bénéfique thérapeutique sur le patient mais également le bénéfique pour la famille et les soignants. Les séquences vidéo seront standardisées par un guide d'acquisition, accompagnées d'entretiens téléphoniques et analysées par un groupe d'experts et seront comparées aux vidéos de l'étude d'Histoire Naturelle GEMEO.

5.2.2.4 Production assurée par des partenaires industriels spécialisés

La Société s'est appuyée, pour le processus de fabrication, sur la société américaine Brammer Bio, l'un des principaux fabricants de produits de thérapie cellulaire et génique par vecteur viral, pour la production des premiers lots cliniques. La campagne de développement pour la production de LYS-GM101 a démarré au premier trimestre 2017 et a permis de fournir suffisamment de

produits pour assurer la phase de preuve de concept de l'étude clinique ainsi qu'une partie de la phase confirmatoire. Depuis mai 2020, la Société s'appuie, pour la production des lots cliniques, sur la société Henogen S.A. (Thermo Fisher Scientific), société déjà en charge de la production des lots cliniques et commerciaux pour le programme LYS-SAF302.

5.2.2.5 Environnement concurrentiel

À la connaissance de la Société, les sociétés ou établissements universitaires qui développent à ce jour des programmes précliniques de thérapie génique dans le traitement de la gangliosidose à GM1 sont (i) Sio Gene Therapies, (ii) Passage Bio, (iii) UCFS et (iv) l'Université de California Davis :

- le programme de Sio Gene Therapies porte sur l'administration en intraveineuse du vecteur AAV9 diffusant l'enzyme fonctionnelle. L'étude a été initiée en juin 2019 avec le traitement d'une première cohorte à faible dose de 5 patients et d'une seconde cohorte à forte dose de 5 patients. Des résultats préliminaires de l'étude ont démontré une bonne tolérance et une stabilisation des biomarqueurs selon la dose ;
- la société Passage Bio, basée aux États-Unis, a complété le développement préclinique du vecteur AAV9 par voie intra-cisternale et a initié une étude d'Histoire Naturelle en août 2019. Dans le cadre de son essai clinique de Phase 1/2, la

Société a traité en 2021 une première cohorte à faible dose de 2 patients atteints d'une forme infantile tardive. Sur la base de données préliminaires positives de sécurité et de biomarqueurs, la Société a initié le recrutement d'une cohorte à forte dose de 2 patients atteints d'une forme infantile tardive et d'une cohorte à faible dose de 3 patients atteints d'une forme infantile précoce ;

- l'UCSF développe un programme préclinique utilisant un vecteur AAV par administration directe au CNS.

La Société estime, sur la base des études précliniques qu'elle a menées pour son candidat médicament, LYS-GM101, que l'administration unique et directe intracisternale du vecteur AAVrh10 permettra une meilleure distribution et expression dans le cerveau et la moelle épinière que les approches par injection intraveineuse.

5.2.3 Autres projets de développement

5.2.3.1 X Fragile

La Société a conclu en 2018 un partenariat avec la société française de transfert de technologies SATT Conectus et le laboratoire du Dr Hervé Moine, chercheur au sein de l'équipe du Pr Jamel Chelly à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) d'Illkirch à Strasbourg (CNRS, Inserm et Université de Strasbourg), pour le développement

d'une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement du syndrome de l'X Fragile. En juin 2021, la Société a décidé de prendre en licence les droits exclusifs mondiaux du candidat médicament développé.

Ce candidat médicament de thérapie génique vise à compenser la réduction de DGKk, une cible thérapeutique innovante dont la

synthèse est sous le contrôle de la protéine FMRP (Fragile-X Mental retardation protein), la protéine manquante responsable du syndrome de l'X Fragile. Des résultats précliniques préliminaires prometteurs ont été publiés en avril 2021.

L'accord prévoit que la Société sera responsable des développements précliniques et cliniques, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament à l'échelle mondiale. La Société mène actuellement les travaux précliniques nécessaires au développement du médicament désormais dénommé LYS-FXS01.

5.2.3.2 Maladie de Gaucher neuronopathique et maladie de Parkinson

La Société a conclu, en juillet 2020, un partenariat de recherche avec Yeda Research and Development Co Ltd., la branche commerciale du Weizmann Institute of Science.

Le protocole d'accord prévoit une recherche collaborative entre la Société et le laboratoire du Professeur Anthony Futerman du Weizmann Institute of Science, dans l'objectif de développer des approches innovantes de thérapie génique AAV pour la maladie de Gaucher, la maladie de Parkinson et d'autres pathologies associées à des mutations du gène GBA1. La Société apporte son expertise en conception et production des vecteurs AAV,

tandis que le laboratoire du Pr Futerman fournit des variants de l'enzyme glucocérébrosidase avec des propriétés biologiques améliorées et mène les études de preuve de concept biologique.

Compte tenu de résultats précliniques prometteurs, la Société a exercé son option de licence le 12 avril 2022, prenant ainsi la responsabilité des développements précliniques et cliniques, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament à l'échelle mondiale.

5.2.3.3 Prochaine génération de capsid AAV

La Société a conclu un accord de collaboration avec l'IRBM, une organisation de recherche partenaire basée à Rome, en Italie, pour développer de nouvelles capsides du vecteur AAV avec un tropisme tissulaire modifié grâce à l'évolution dirigée. La

collaboration tirera parti de l'expertise que les deux sociétés ont en thérapie génique, en biologie structurale, en bibliothèques d'ADN et en modèles pharmacologiques. Les premiers résultats de validation *in vitro* sont attendus en 2022.

5.3 Développement de la Société

5.3.1 Histoire de la Société

Le programme de développement du candidat médicament LYS-SAF301 a été initié en 2006 par l'Alliance Sanfilippo, une association de loi 1901 fondée par Karen Aiach, qui est destinée à promouvoir et financer la recherche et le développement de traitements curatifs de la maladie de Sanfilippo, ainsi qu'à faciliter les échanges entre les familles ayant un ou plusieurs enfants atteints par la maladie.

La Société a été créée le 15 avril 2009, cofondée par Karen Aiach, Oliver Danos et l'association Alliance Sanfilippo pour assurer le développement clinique et la distribution de ce traitement dans la MPS IIIA.

La Société a accéléré son développement suite à une levée de fonds importante auprès de trois fonds européens spécialisés en biotechnologie : Sofinnova Partners, InnoBio, et Novo A/S. S'en est suivie la mise en place d'une stratégie et d'une organisation conçue pour faire de LYSOGENE un des leaders mondiaux de thérapie génique dans les maladies rares et mortelles du SNC.

Février 2017 constitue une nouvelle étape importante dans le développement de LYSOGENE avec le succès de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (code ISIN : FR0013233475) avec une levée de fonds de 22,6 millions d'euros, notamment auprès d'actionnaires

historiques tels que Sofinnova Partners, BpiFrance Investissement (InnoBio) et Novo A/S, ainsi que de nouveaux partenaires tels que la Financière Arbevel et Alto Invest.

En octobre 2018, la Société a conclu un partenariat avec SAREPTA, une société américaine leader dans la médecine de précision génétique, sous la forme d'un accord de collaboration et de licence exclusive relatif au développement, à la fabrication et à la commercialisation du candidat médicament LYS-SAF302. Ce partenariat stratégique a permis à la Société de financer le développement de son étude de Phase 2/3 avec LYS-SAF302.

En janvier 2022, la Société a annoncé la résiliation de cet accord, qui sera effective en juillet 2022, permettant à la Société de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de LYS-SAF302 aux États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe, ainsi que la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit, qui avaient été cédés à SAREPTA.

En 2021, la Société a lancé la phase clinique de son étude adaptative avec LYS-GM101 dans la gangliosidose à GM1 et a traité 3 patients dans des centres en Europe et aux États-Unis, à la date du présent document.

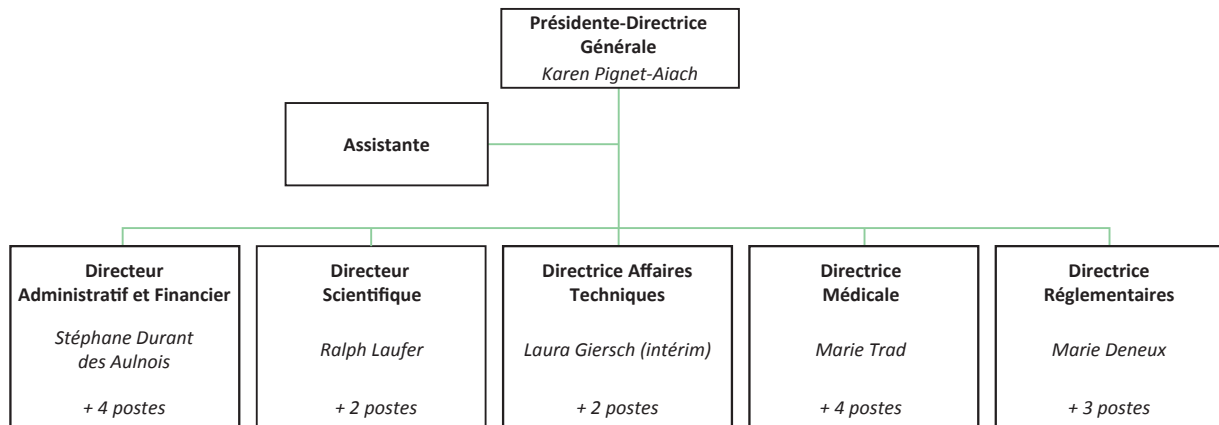
En 2021, la Société a levé 24,3 millions d'euros auprès de la Bred, la Banque Publique d'Investissement et la Banque

Européenne d'Investissement, lui permettant de continuer le développement de l'ensemble de ses programmes.

5.3.2 Équipe dirigeante : organigramme fonctionnel et biographie

La Société est forte d'une équipe qui combine l'expérience de grands groupes pharmaceutiques et de sociétés de biotechnologie, avec en moyenne plus de 20 années d'expérience individuelle dans la R&D, le développement clinique ou la phase commerciale.

Figure 5.11 – Organigramme de la Société au 30 mars 2022



À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société emploie 21 salariés sans compter la Présidente-Directrice Générale (sans contrat de travail). 15 salariés sont affectés aux activités de R&D tandis que huit travaillent dans des fonctions support (finance, développement commercial, RH, juridique, gestion de site, etc.).

Biographies

Karen Aiach, Fondatrice et Présidente-Directrice Générale de LYSOGENE : mère d'un enfant atteint de MPS IIIA, Karen Aiach a une solide expérience dans le monde des affaires et de l'entrepreneuriat : après plusieurs années chez Arthur Andersen, cabinet spécialisé dans les services d'audit et de transaction, elle fonde et développe en 2003 son propre cabinet de conseil financier. À l'annonce du diagnostic de sa fille, elle engage la création d'un programme de thérapie génique dans la MPS IIIA. Sa formation initiale dans le domaine de l'entreprise se double à partir de 2008 d'une forte implication dans les domaines réglementaires et associatifs : de 2008 à 2009, Karen Aiach a été membre du Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), en tant que représentante de patients. En 2008, elle a également siégé au Conseil d'examen éthique CCPPRB français à l'Hôpital Ambroise Paré (Boulogne-Billancourt). Elle a œuvré au sein de plusieurs organisations à but non lucratif engagées dans le domaine des maladies rares telles que l'Alliance Sanfilippo (qu'elle a fondée) et Eurordis, où elle a siégé au Conseil en tant que trésorière de 2010 à 2011. Elle est un membre dirigeant fondateur du consortium International Rare Diseases Research (IRDiRC). Karen Aiach est diplômée de l'ESSEC Business School et est titulaire d'un master de recherche en économie de l'Institut d'Études Européennes de l'Université Paris 8.

Stéphane Durant des Aulnois, Directeur administratif et financier : Stéphane Durant des Aulnois est responsable de la finance, des relations investisseurs, des alliances et des activités de business développement. Avant de rejoindre LYSOGENE en octobre 2019, Stéphane Durant des Aulnois a passé près de 9 ans chez Ipsen, d'abord comme Vice-Président des relations investisseurs du Groupe, puis comme Directeur financier de la zone ibérique, en charge des activités financières, des achats et de l'approvisionnement. Plus tôt dans sa carrière, Stéphane a travaillé dans le Private Equity chez LaSalle Investment Management et chez Calyon Americas au sein de l'équipe d'analyse crédit. Stéphane est diplômé de l'Université Paris Dauphine et de la London School of Economics, et est titulaire d'un diplôme d'Executive Leadership de la Harvard Business School.

Ralph Laufer, PhD, Directeur scientifique : Ralph Laufer est responsable des activités scientifiques. Avant de rejoindre LYSOGENE en mai 2018, il occupait le poste de Senior Vice-President chez Teva Pharmaceutical Industries en Israël, au sein duquel il gérait une équipe de près de 400 scientifiques répartis sur 5 sites mondiaux dans la Discovery, du développement non clinique et du CMC. Il a également été Directeur scientifique de l'IRBM à Rome, en Italie. Précédemment, il occupait le poste de Head of Pharmacology au sein des Laboratoires IRBM-Merck à Rome. Ralph Laufer est lauréat du *American Chemical Society 2013 Heroes of Chemistry Award* pour son rôle dans la découverte de l'Isentress™ (raltegravir), le premier inhibiteur de l'intégrase approuvé pour l'utilisation auprès de patients atteints d'HIV. Il a une formation de neurobiologiste moléculaire et ses réussites scientifiques comportent notamment la découverte du récepteur NK3 des tachykinines et de l'activité anti-obésité du facteur neutrophique ciliaire. Il est l'auteur de

plus de 90 articles scientifiques et l'inventeur d'une vingtaine de brevets. Ralph Laufer a obtenu son doctorat en biochimie (*summa cum laude*) et un master scientifique en chimie à l'Université Hébraïque de Jérusalem. Il a suivi une formation post-doctorat à l'Institut Pasteur à Paris.

Marie Trad, MD, Directrice médicale : Marie Trad est responsable du développement clinique depuis le 1^{er} février 2022. Avec plus de trente ans d'expérience en matière de développement clinique et pharmaceutique dans le domaine des maladies neurologiques, le Dr Marie Trad met à profit sa connaissance approfondie et son expertise pour piloter le développement clinique mondial des programmes de thérapie génique de la Société, des phases précoces aux étapes post-commercialisation. Le Dr Trad est une neurologue certifiée et une neuroradiologue diplômée de l'Université Pierre et Marie Curie, à Paris, en France. Après plus de dix ans de pratique clinique, le Dr Trad a rejoint l'industrie biopharmaceutique en 2000, où elle a occupé différents postes de direction, à la fois au sein de sociétés biopharmaceutiques et de CROs. Ses compétences pluridisciplinaires, son expérience significative en neuroradiologie, et ses solides relations avec les centres cliniques spécialisés et les principaux leaders d'opinion, constituent un véritable atout stratégique pour l'équipe de LYSOGENE.

Laura Giersch, Directrice des affaires techniques par intérim : Laura Giersch est responsable de la stratégie de production et du développement opérationnel CMC. Laura Giersch opère depuis plus de 6 ans dans le département affaires techniques de LYSOGENE. Auparavant elle a travaillé chez Avalanche Technologies (désormais Adverum), notamment dans le développement de procédés de production de vecteurs viraux. Elle est diplômée de l'Université René Descartes et titulaire d'un doctorat en pharmacie.

Marie Deneux, Docteur, Directrice des affaires réglementaires et de l'assurance qualité : Marie Deneux est en charge de la définition

et de la mise en œuvre de la stratégie réglementaire pour le développement de médicaments et de la coordination des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Avant de rejoindre LYSOGENE, Marie Deneux a occupé le poste de Directrice des affaires réglementaires, du médicament et des produits biologiques dans une société de conseil global où elle a accompagné pendant plus de quinze ans des sociétés du secteur des sciences de la vie tout au long de la mise au point de leurs produits. Impliquée dans le développement de produits biotechnologiques, de nouvelles entités chimiques, de médicaments de thérapie cellulaire et génique et de médicaments repositionnés, Marie Deneux possède une vaste expérience dans les interactions avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), les autorités sanitaires nationales européennes ou encore la *Food and Drug Administration* (FDA). Marie Deneux est ingénieure diplômée d'AgroParisTech (anciennement INA-PG, Institut National Agronomique Paris-Grignon). Elle a ensuite obtenu son doctorat en pharmacologie cellulaire et moléculaire au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

Michaël Hocquemiller, PhD, Directeur du développement non-clinique, sous la Direction de Ralph Laufer, membre du comité exécutif en tant qu'observateur : le Dr Michaël Hocquemiller est chargé du développement non clinique des produits de thérapie génique de LYSOGENE, y compris des études précliniques et des tests bio-analytiques. Depuis 2010, le Dr Hocquemiller a codirigé l'essai clinique de Phase 1 pour la MPS IIIA, ainsi que la conception de candidats médicaments et des travaux précliniques qui ont maintenant progressé jusqu'au développement clinique. Avant de rejoindre LYSOGENE, le Dr Hocquemiller était chercheur à l'Institut Pasteur en neurophysiopathologie et thérapie génique pour les maladies de surcharge lysosomale. Le Dr Hocquemiller est titulaire d'un doctorat en neurosciences à l'Université Paris-Descartes (Paris V), d'une maîtrise en génétique à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) et d'une Certification d'Attaché de recherche clinique.

5.3.3 Avantages et atouts de la Société

La Société estime disposer des atouts pouvant lui permettre de devenir un acteur de référence dans le développement de thérapies géniques innovantes, visant les maladies rares et mortelles du SNC. Les avantages et les atouts de la Société sont les suivants :

- **Un premier candidat médicament en phase de développement avancé (Phase 2/3) en Europe et aux États-Unis dans le traitement de la MPS IIIA**

Les résultats encourageants de l'essai clinique de Phase 1/2 de son produit de première génération, ainsi que des publications scientifiques, ont conduit la Société à développer un traitement de seconde génération plus performant, LYS-SAF302, actuellement en Phase 2/3 en Europe et aux États-Unis. Le recrutement a été interrompu en juin 2020 à la demande de la FDA et du DSMB du fait de l'observation par IRM de signaux localisés aux points d'injection intracérébraux. Au moment de cette demande de suspension, la cohorte principale de l'étude

était déjà complète et tous les patients traités continuent dans l'étude et sont suivis selon le protocole. La Société a réalisé un travail de collecte et d'analyse des informations nécessaires pour comprendre les signaux observés par IRM et évaluer l'impact clinique, le cas échéant. La taille des lésions dans la substance blanche observées près des points d'injection des patients traités dans l'étude AAVance s'est stabilisée ou a diminué chez tous les patients à partir de 12 mois après le traitement selon les conclusions de l'analyse centrale d'IRM, et aucun symptôme clinique important n'a été directement attribué à ces lésions selon l'évaluation de la Société. En outre, les données de biomarqueurs avec LYS-SAF302 présentées lors des conférences *WORLDSymposium™* 2021 et 2022 confirment une activité biologique positive suite à l'administration de LYS-SAF302 illustrée par la diminution significative de la concentration d'héparane sulfate et des gangliosides GM2 et GM3 dans le liquide céphalo-rachidien des patients. La Société prévoit de faire accéder ce candidat au

rang de traitement de première intention. Le plan de développement clinique de LYS-SAF302 a fait l'objet d'un Plan d'Investigation Pédiatrique approuvé par l'EMA et d'une désignation *Fast Track* par la FDA en février 2020 permettant des interactions accrues et l'accès à une revue accélérée du BLA.

- **Un deuxième candidat médicament en phase de développement clinique dans le traitement de la gangliosidose à GM1**

En 2021, la Société a lancé la phase clinique de son étude adaptative avec LYS-GM101 dans la gangliosidose à GM1 et a traité 3 patients dans des centres en Europe et aux États-Unis, à la date du présent document. La Société prévoit de recruter un total de 16 patients de la forme infantile précoce ou tardive de la maladie, dans le cadre de cette étude.

- **Le statut de Médicament Orphelin en Europe et aux États-Unis pour LYS-SAF302 dans le traitement de la maladie de Sanfilippo A et pour LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1**

La Société pourra bénéficier d'une exclusivité de commercialisation sur ses candidats médicaments, postérieure à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, pendant 7 et 10-12 ans, respectivement aux États-Unis et dans l'Union européenne. Ces statuts sont en outre généralement associés à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché dans des délais plus courts et à des coûts inférieurs à ce qui est traditionnellement observé dans le développement de candidats médicaments.

- **La désignation de maladie pédiatrique rare (*Rare Pediatric Disease Designation*) obtenue pour les candidats médicaments LYS-SAF302 et LYS-GM101 auprès de la FDA**

Celle-ci pourrait aboutir à l'attribution d'un *Priority Review Voucher*⁽¹⁾ au moment du dépôt d'autorisation de mise sur le marché des candidats médicaments LYS-SAF302 et LYS-GM101. Ce voucher⁽¹⁾ pourrait également être cédé à une société tierce afin qu'elle obtienne une revue prioritaire dans le cadre d'une demande de mise sur le marché d'un autre produit. À titre d'exemple, en 2017, les sociétés Biomarin et Ultragenyx ont obtenu ce voucher et l'ont cédé la même année pour respectivement 125 millions d'USD et 130 millions d'USD.

- **La désignation de *Fast Track* obtenue pour les candidats médicaments LYS-SAF302 et LYS-GM101 auprès de la FDA**

Celle-ci facilite le développement et accélère l'examen de nouveaux médicaments pour les affections graves, qui ont le potentiel de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. L'objectif est d'accélérer la disponibilité de nouvelles options de traitement pour les patients. Un produit qui reçoit la désignation *Fast Track* est éligible à des interactions fréquentes avec la FDA, une éligibilité potentielle pour une

approbation accélérée, un examen prioritaire et un examen roulant de la demande de BLA. Cette désignation démontre l'intérêt soutenu des régulateurs pour les programmes de thérapie génique *in vivo* de pointe de LYSOGENE.

- **Le Passeport Innovation du MHRA au Royaume-Uni pour son programme sur la gangliosidose à GM1**

Le 20 décembre 2021, l'agence réglementaire britannique MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) a accordé le Passeport Innovation pour sa thérapie génique expérimentale LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1 dans le cadre de l'*Innovative Licensing and Access Pathway* (ILAP) du Royaume-Uni. La décision a été prise par le comité de pilotage de l'ILAP, qui est composé de représentants du MHRA, du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), du SMC (*Scottish Medicines Consortium*), de l'AWTTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*) et de représentants de l'ILAP Patient and Public Reference Group. Le Passeport Innovation est le prérequis pour accéder à l'ILAP, conçu pour accélérer le développement et l'accès aux médicaments innovants prometteurs au Royaume-Uni, facilitant et améliorant ainsi l'accès des patients aux nouveaux médicaments.

- **Une expertise sur toute la chaîne de développement dans les maladies rares : de la recherche et développement jusqu'à l'accès patients**

Cette expertise repose sur une équipe de managers reconnus dans la conception de programmes de développement efficaces et capables d'identifier et de mobiliser les meilleurs partenaires pour les mettre en œuvre. Les membres de cette équipe combinent l'expérience de grands groupes pharmaceutiques et de sociétés de biotechnologie, avec en moyenne plus de 20 années d'expérience dans la R&D ou l'accès aux patients.

- **La capacité à décliner son expertise technique pour cibler un champ large de maladies du SNC**

La Société a pour stratégie de se focaliser à court terme sur ses deux programmes en phase clinique LYS-SAF302 et LYS-GM101, ainsi que sur ses programmes précliniques du syndrome de l'X Fragile, de la maladie de Gaucher et de la maladie de Parkinson. La Société entend capitaliser sur les avancées de ses principaux programmes afin de répliquer son approche thérapeutique innovante à d'autres maladies comme les maladies monogéniques, dont font partie les maladies lysosomales. À l'image des partenariats conclus avec la SATT Conectus ou le *Weizmann Institute of Science*, la Société envisage d'étoffer son pipeline de thérapies innovantes au travers d'accords de collaboration avec des institutions de premier plan et à la pointe de l'innovation.

(1) Le voucher est un droit d'examen prioritaire accordé par l'autorité de santé américaine (FDA). Ce droit est octroyé par l'agence américaine du médicament aux entreprises qui développent des médicaments destinés aux maladies pédiatriques rares. Ce voucher est cessible à toute société tierce qui souhaiterait l'acquérir pour accélérer le développement d'un de ses produits, quelle que soit l'indication visée. Dans la mesure où LYS-SAF302 pourrait bénéficier d'un autre mécanisme de revue accélérée (grâce par exemple à l'obtention de la « *Breakthrough Designation* »), la Société pourrait décider de la cession de ce voucher pour des raisons purement financières.

• Une intégration forte dans l'écosystème mondial des maladies rares

La Société collabore étroitement avec les associations de patients, les centres de référence, les leaders d'opinion et les experts de la communauté scientifique et académique. Pour le traitement de la gangliosidose à GM1, la Société a conclu en 2015 deux collaborations de recherche, sponsorisées par LYSOGENE, avec l'École de Médecine de l'Université du Massachusetts (UMMS) et avec l'Université d'Auburn (AU), aux États-Unis. Ces collaborations ont permis à LYSOGENE, l'UMMS et l'AU de mettre en œuvre les études précliniques nécessaires à la préparation de l'essai clinique.

Pour ses études cliniques avec LYS-SAF302 et LYS-GM101, la Société collabore déjà avec les hôpitaux suivants :

- CHOC Children's – Children Hospital of Orange County, Orange, Californie (USA);

- Université du Minnesota, Minneapolis (USA);
- Weill Cornell Medical College, New York (USA);
- Baylor College of Medicine / Texas Children's Hospital, Houston, Texas (USA);
- Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris (France);
- Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, Paris (France);
- Amsterdam Medical Centre, Amsterdam (Pays-Bas);
- Great Ormond Street Hospital, Londres (Royaume-Uni);
- Royal Manchester Children's Hospital, Manchester (Royaume-Uni);
- University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Allemagne).

La combinaison de ces expertises constitue un facteur clé de la réussite de la Société dans le secteur de la thérapie génique et contribue activement au développement de la Société.

5.4 Objectifs et stratégie de la Société

5.4.1 Plan de développement clinique

LYSOGENE est une plateforme technologique de thérapie génique qui utilise son savoir-faire pour développer des traitements contre les maladies rares et génétiques du système nerveux central, avec un intérêt particulier pour les maladies neurodégénératives. Le modèle d'affaires de la Société est de prendre en licence, auprès de partenaires académiques ou pharmaceutiques, des programmes de recherche et de les développer pour les amener au plus vite et avec la plus grande chance de succès au stade clinique grâce à sa grande expertise acquise dans les domaines précliniques, cliniques, de production, réglementaires et sa connaissance des groupes de patients et des leaders d'opinion en Europe comme aux États-Unis.

L'objectif de la Société est de renforcer sa position de leader en matière de développement de thérapies géniques pour les maladies du système nerveux central, pour lesquelles les besoins médicaux restent largement insatisfaits à l'image de la MPS IIIA, de la gangliosidose à GM1, du syndrome de l'X Fragile, de la maladie de Gaucher et de la maladie de Parkinson. En plus de ces maladies pour lesquelles la Société dispose de programmes de R&D, la Société ambitionne d'élargir de manière continue son pipeline avec de nouveaux programmes de recherche.

Portefeuille des candidats médicaments de la Société

Type	Program	Discovery	IND-enabling	Phase 1/2	Phase 2/3	Status
NEURO-DEGENERATIVE DISEASE	LYS-SAF302 MPS IIIA					Main cohort fully enrolled
	LYS-GM101 GM1 GANGLIOSIDOSIS					Recruiting
	COLLABORATION WITH WEIZMANN INS. NEURONOPATHIC GAUCHER					Exclusive option to license
NEURO-DEVELOPMENTAL DISEASE	LYS-FXS01 FRAGILE X					Preclinical proof of concept
TECHNOLOGY DEVELOPMENT	NOVEL AAVS MULTIPLE					Preclinical proof of concept



Ces candidats médicaments s'inscrivent dans un cadre réglementaire spécifique, décrit au Chapitre 9 du présent document d'enregistrement universel, leur permettant un développement clinique accéléré.

Dans son programme MPS IIIA la Société a (i) conçu les programmes de développement en étroite collaboration avec les autorités réglementaires aux États-Unis et en Europe; (ii) finalisé la production de vecteurs thérapeutiques conformément à des critères de qualité et de reproductibilité; (iii) achevé son étude d'Histoire Naturelle servant de groupe contrôle à la Phase Pivot et (iv) traité un total de 19 patients dans l'étude pivot. Le recrutement de la cohorte principale de l'étude est finalisé et tous les patients traités continuent dans l'étude et sont suivis selon le protocole. L'analyse des données du critère d'évaluation principal de l'étude d'enregistrement est prévue pour le troisième trimestre 2022.

Dans la gangliosidose à GM1, la Société a (i) finalisé le processus de fabrication des lots thérapeutiques conformément à des critères de qualité et de reproductibilité pour la phase de preuve de concept et une partie de la phase confirmatoire; (ii) conduit des études précliniques d'efficacité chez le modèle félin et le modèle murin ainsi que des études de toxicité chez le singe; (iii) obtenu les accords des agences réglementaires au Royaume-Uni, aux États-Unis et en France, pour lancer son

étude clinique adaptative avec LYS-GM101 ; (iv) traité 3 patients constitutifs de la cohorte de sécurité. La Société prévoit de recruter un total de 16 patients atteints de la forme infantile précoce ou tardive de la maladie.

La Société estime que l'autorisation de mise sur le marché de son candidat médicament le plus avancé, LYS-SAF302, dans le traitement de la MPS IIIA pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtention des autorisations réglementaires et de commercialisation usuellement observés pour les candidats médicaments, intervenir au plus tôt en 2023, sous réserve notamment du succès de la Phase Pivot, de l'absence d'événements venant retarder le bon déroulement de ces essais et de l'absence de survenance d'autres événements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper à ce jour. Toutefois, la Société pourrait avoir l'opportunité de mettre à disposition LYS-SAF302, en amont de l'autorisation de mise sur le marché, dans le cadre de programmes d'accès précoce (Early Access Programs), tels qu'une autorisation d'accès précoce (« AAP ») en France. Les AAP sont soumises à autorisation, et ne concernent que les traitements de maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, et pour lesquelles une demande d'autorisation est en cours et permet de présumer l'efficacité et la sécurité d'emploi.

5.4.2 Une stratégie focalisée sur le développement de 2 programmes phares et le renforcement de son leadership par le déploiement de sa technologie sur de nouveaux programmes

L'objectif de la Société est de renforcer sa position avancée en matière de développement de thérapies géniques pour les maladies du SNC, pour lesquelles les besoins médicaux restent largement insatisfaits à l'image de la MPS IIIA, de la gangliosidose à GM1, du syndrome de l'X Fragile, de la maladie de Gaucher et de la maladie de Parkinson. La Société ambitionne de devenir un acteur de référence dans le développement de candidats médicaments ciblant ces maladies.

La stratégie de la Société repose sur les axes suivants :

(i) poursuivre le développement clinique de LYS-SAF302 en Phase Pivot. La Société a lancé une Phase Pivot multicentrique dont les résultats, s'ils sont favorables,

permettront de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux États-Unis;

- (ii) progresser rapidement dans le développement clinique de LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1;
- (iii) progresser dans le développement préclinique de preuve de concept dans le traitement du syndrome de l'X Fragile, de la maladie de Gaucher et de la maladie de Parkinson;
- (iv) élargir le portefeuille de candidats médicaments dans les maladies rares du SNC, en capitalisant sur la rapidité de déploiement de sa technologie et de son savoir-faire dans de nouvelles indications et en nouant des partenariats avec des instituts à la pointe de l'innovation.

5.5 Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle

5.5.1 Politique d'innovation

La Société a mis au point une stratégie d'innovation qu'elle juge adaptée à l'environnement spécifique dans lequel elle évolue et qui allie :

- des maladies rares et mortelles : ces maladies offrent deux caractéristiques que la Société a intégrées à sa stratégie afin de :
 - travailler de façon collaborative avec les familles de patients, les associations et les équipes médicales spécialisées qui sont peu nombreuses dans le monde ;
 - impliquer les agences réglementaires (FDA et EMA notamment) et les tiers payants très en amont dans les projets de développement pour assurer une convergence entre les exigences réglementaires et les besoins des patients et de leurs familles pour des plans de développement optimums compte tenu du besoin médical ;
- des maladies neurologiques (SNC) : ces maladies nécessitent de contourner l'obstacle de la barrière hémato-encéphalique qui empêche l'efficacité des méthodes thérapeutiques actuellement commercialisées. Par ailleurs, les maladies neurologiques (SNC) nécessitent des méthodes d'évaluation clinique spécifiques ;

- de la thérapie génique : les technologies de thérapie génique, bien qu'utilisant des techniques de génétique maintenant anciennes et pour partie dans le domaine public, restent assez complexes à mettre en œuvre, notamment en ce qui concerne la mise en place de processus de fabrication suffisamment fiables pour répondre aux exigences du milieu pharmaceutique.

La Société s'est également entourée d'experts scientifiques et médicaux et a mis en place des collaborations académiques et industrielles qui lui apportent des compétences complémentaires pour l'avancement rapide de ses projets. La Société est notamment accompagnée dans ses réflexions par deux comités d'experts : un comité scientifique et un comité consultatif clinique.

De surcroît, la Société a pour stratégie de constituer des barrières concurrentielles élevées, voire de bénéficier d'une période d'exclusivité lors de la commercialisation de ses candidats médicaments. À cet égard, l'obtention du statut de Médicament Orphelin permet de bénéficier d'une période d'exclusivité prolongée dans la commercialisation du produit ayant fait l'objet d'une AMM.

5.5.2 Dépenses de recherche et développement

Comme décrit à la Section 18.1 du présent document d'enregistrement universel dans les Principales méthodes comptables, compte tenu des risques et incertitudes liés à la nature des projets de la Société, LYSOGENE considère que les six critères requis par IAS 38 relatifs à l'activation des frais de recherche et développement (« R&D ») ne seront respectés que lorsque les autorités réglementaires auront autorisé la mise sur le marché des médicaments concernés. Ainsi, l'ensemble des

dépenses de R&D sont reconnues en charges opérationnelles sur l'exercice en fonction de l'avancement des projets auxquelles elles correspondent.

Les dépenses de recherche et développement représentent la majorité des charges d'exploitation de la Société soit 76 % des dépenses en 2021. Elles sont notamment décrites au Paragraphe 7.2.2 du présent document d'enregistrement universel et évoluent comme suit :

Frais de recherche et développement

en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Charges de personnel	(4 382)	(4 964)	(3 370)
– Achats et charges externes	(10 824)	(11 081)	(14 104)
– Autres	(455)	(262)	(150)
Frais de recherche et développement	(15 661)	(16 307)	(17 624)



5.5.3 Protection de la propriété intellectuelle

5.5.3.1 Stratégie en matière de barrières concurrentielles

La Société a pour stratégie de constituer des barrières concurrentielles élevées lui permettant de se protéger de concurrents éventuels qui viendraient copier ses produits une fois que la Société les commercialisera. Dans des domaines émergents tels que la thérapie génique, ces barrières sont constituées des éléments suivants :

- protection par des brevets détenus par la Société ou l'acquisition de licence exclusive portant sur des brevets ;
- protection des savoir-faire : les étapes de recherche, mais surtout les étapes de production de produits biologiques complexes tels que ceux développés par la Société nécessitent la mise au point de savoir-faire complexes qui, s'ils sont critiques à l'élaboration des candidats médicaments (qualité, reproductibilité, rendement), permettent de constituer des barrières importantes. Nonobstant la possibilité de breveter ces étapes, la Société entend, dans certains cas, ne pas rendre ses savoir-faire publics, et ainsi se constituer des barrières concurrentielles durables ;

- protection des données cliniques aux États-Unis et dans l'Union européenne : la Société s'est vu attribuer par la Commission européenne en Europe et par la FDA aux États-Unis le statut de Médicament Orphelin pour le traitement de la MPS IIIA en 2015 et pour le traitement de la gangliosidose à GM1 en 2017. En vertu des dispositions du règlement CE n° 141-2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée à un Médicament Orphelin, celui-ci bénéficie, sous certaines conditions, de fait d'une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe. Cette durée est portée à 12 ans (soit 2 ans additionnels) du fait du caractère pédiatrique de la population devant bénéficier du traitement (Cf. Section 9.2 du présent document d'enregistrement universel). Durant cette période, aucune AMM ne peut être octroyée à un traitement similaire pour la même indication thérapeutique que celle autorisée pour le Médicament Orphelin. Une telle exclusivité est indépendante de celle qui peut être conférée par un brevet. Aux États-Unis, cette période d'exclusivité est de 7 ans.

5.5.3.2 Accord de licence avec REGENX Biosciences LLC (« REGENXBIO »)

LYSOGENE et REGENXBIO ont conclu le 2 décembre 2013 un contrat de licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation de produits traitant la MPS IIIA en utilisant le vecteur AAVrh10.

En vertu de ce contrat, REGENXBIO a accordé à LYSOGENE une licence exclusive mondiale avec possibilité de sous-licence et non-transférable sur les produits licenciés afin de concevoir, faire concevoir, utiliser, importer, vendre, et offrir à la vente les produits licenciés.

Ces brevets appartiennent à l'Université de Pennsylvanie dont la société REGENXBIO (dénommée ReGenX, LLC à la date de signature du contrat) est elle-même licenciée exclusive jusqu'à l'expiration ou l'invalidation de chaque brevet licencié, pour chaque produit et dans chaque pays, c'est-à-dire jusqu'en 2022.

La licence consentie par REGENXBIO demeure en vigueur jusqu'à l'expiration des brevets licenciés, soit en 2022. Le contrat peut notamment être résilié par une partie en cas de manquement matériel par l'autre partie auquel cette partie ne remédie pas durant un nombre déterminé de jours.

5.5.3.3 Brevets et demandes de brevet

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société ne dispose en propre d'aucun brevet.

Les demandes de brevet déposées par la Société se composent des familles liées aux produits suivants :

- LYS-SAF302 : WO 2021/011841 A1, publié le 21 janvier 2021 ;
- LYS-GM101 : WO 2021/231730 A1, publié le 18 novembre 2021.

Par ailleurs, dans le cadre de la licence exclusive concédée par la SATT Conectus, la Société assure la gestion de la famille de brevets liés au produit LYS-FXS01 : WO 2018/055206 A1, publié le 29 mars 2018 et délivré en Europe le 26 mai 2021.

5.5.4 Contrats de collaboration et de recherche préclinique et clinique

Se reporter au Chapitre 20 du présent document d'enregistrement universel pour la présentation des principaux contrats.

5.5.5 Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire de la marque verbale française « LYSOGENE » n° 10 3 786 859 déposée le 12 janvier 2010 (enregistrée le 1^{er} avril 2011 en classes 5, 10, 35, 41, 42 et 44) et de la marque semi-figurative française n° 11 3 802 516 suivante déposée le 11 février 2011 (enregistrée le 27 mai 2011 en classes 1, 10, 35, 41 et 42) :



Ces marques ont été cédées à la Société pour 1 euro symbolique par contrat de cession de marque conclu avec Madame Karen Aiach, alors Présidente-Directrice Générale de la Société, le 16 mai 2014.

La Société est titulaire du nom de domaine LYSOGENE.com, créé le 20 octobre 2016 et expirant le 4 juillet 2022, et du nom de domaine LYSOGENE.fr, créé le 13 octobre 2016 et expirant le 13 octobre 2022.

5.5.6 Litiges en matière de propriété intellectuelle

Néant.

5.6 Investissements

5.6.1 Propriétés immobilières et équipements

La Société est locataire des locaux qu'elle utilise, composés de :

Bailleur	Adresse	Type de bail	Surface ou local	Date d'entrée en vigueur	Date d'échéance	Loyer
BTP Prévoyance	18-20, rue Jacques Dulud 92200 Neuilly-sur-Seine	Bail commercial 3/6/9	474 m ² de bureaux sur deux niveaux de 237 m ² chacun et 3 emplacements de parking	18/06/2019	17/06/2028	193 066 euros pour 2021

5.6.2 Investissements réalisés, en cours de réalisation et envisagés

Principaux investissements réalisés :

Toutes les dépenses de recherche et développement clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux

investissements sont relatifs aux acquisitions de matériel de bureau et informatique et, pour l'exercice 2021, à l'acquisition d'une licence exclusive mondiale et la réalisation d'une série documentaire.

Principaux investissements réalisés en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Immobilisations incorporelles	270	0	2
– Immobilisations corporelles	16	33	322
Total	286	33	324

Principaux investissements en cours de réalisation :

Comme indiqué dans les méthodes comptables et dans le respect de la norme IAS 38, la Société n'active pas ses dépenses liées aux travaux de recherche et de développement, qui sont comptabilisées en charge. Ses engagements au titre de l'étude d'Histoire Naturelle sur la MPS IIIA, de la production de

vecteurs thérapeutiques et des essais précliniques sur les deux indications de la Société, qui s'étendent parfois sur plusieurs années, sont décrits au Chapitre 20 du présent document d'enregistrement universel.



Principaux investissements envisagés :

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société ne prévoit pas de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquelles les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

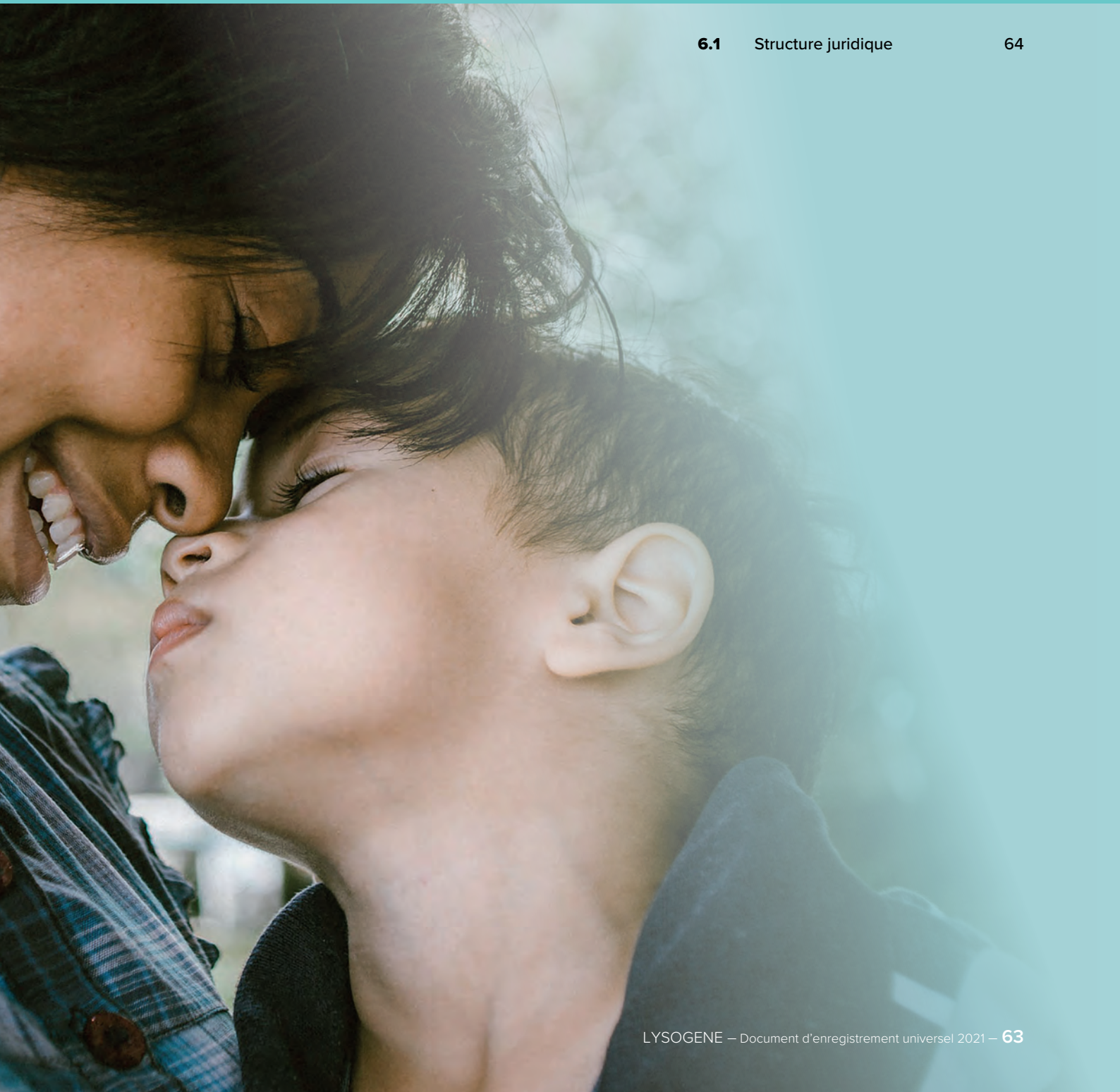
5.7 Questions environnementales

À l'exception des risques décrits au Paragraphe 3.3.3 du présent document d'enregistrement universel, la nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

Structure organisationnelle

6.1 Structure juridique

64





6.1 Structure juridique

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société ne détient pas de succursale ni d'établissement secondaire. Jusqu'au 31/12/2018, la Société détenait à 100% la société « LYSOGENE US Inc. », date à laquelle la dissolution de cette société a été déclarée. La Société ne détient aucune autre participation.

Examen de la situation financière et du résultat établis selon les normes IFRS

7.1	Présentation générale	66
7.2	Présentation et méthodes d'évaluation – Résultat opérationnel	67
7.3	Commentaires sur les comptes des 3 derniers exercices	68





7.1 Présentation générale

7.1.1 Référentiel de présentation des comptes

Les commentaires sur les comptes présentés au Chapitre 7 du présent document d'enregistrement universel sont formulés sur la base des états financiers établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne. Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de LYSOGENE avec les états financiers de la

Société, les notes annexées aux états financiers mentionnés au Chapitre 18 « Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats » du présent document d'enregistrement universel et toute autre information financière figurant dans le présent document d'enregistrement universel.

7.1.2 Activité de la Société

LYSOGENE est une plateforme technologique de thérapie génique qui utilise son savoir-faire pour développer des traitements contre les maladies rares et génétiques du système nerveux central, avec un intérêt particulier pour les maladies neurodégénératives. Le modèle d'affaires de la Société est de prendre en licence, auprès de partenaires académiques ou pharmaceutiques, des programmes de recherche et de les développer pour les amener au plus vite et avec la plus grande chance de succès au stade clinique grâce à sa grande expertise acquise dans les domaines précliniques, cliniques, de production, réglementaires et sa connaissance des groupes de patients et des leaders d'opinion en Europe comme aux États-Unis.

L'objectif de la Société est de renforcer sa position de leader en matière de développement de thérapies géniques pour les maladies du système nerveux central, pour lesquelles les besoins médicaux restent largement insatisfaits à l'image de la MPS IIIA, de la gangliosidose à GM1, du syndrome de l'X Fragile, de la maladie de Gaucher et de la maladie de Parkinson. En plus de ces maladies pour lesquelles la Société dispose de programmes de R&D, la Société ambitionne d'élargir de manière continue son pipeline avec de nouveaux programmes de recherche.

L'ensemble des programmes de R&D de la Société est décrit dans le Chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel.

7.1.3 Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité

Le développement de programmes cliniques et précliniques

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement ont mobilisé l'essentiel de ses ressources. Sur les périodes présentées, les activités de R&D se sont concentrées sur l'avancement du programme clinique LYS-SAF302, avec la mise au point d'une version améliorée du produit, le suivi de l'étude d'Histoire Naturelle (devant servir de groupe de contrôle dans le cadre de la Phase Pivot), les études précliniques réglementaires, la production des lots respectant les normes GMP (qui correspond à un niveau de qualité requis pour les essais cliniques à venir) et le lancement de la Phase Pivot. Les activités ont également concerné les études précliniques du second programme LYS-GM101 ayant notamment pour but le choix du vecteur à utiliser et la détermination des voies d'administration, la production des lots

et le lancement de l'étude clinique adaptative (Cf. Chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel). La Société a également commencé à déployer des ressources dans ses différents programmes précliniques.

Les coûts de R&D, comprenant les coûts directs, indirects et la masse salariale représentent un montant de 15 661 milliers d'euros au 31 décembre 2021 contre 16 307 milliers d'euros au 31 décembre 2020. La Société ne capitalise pas ses coûts de R&D, qui sont comptabilisés en charges opérationnelles sur les périodes considérées.

L'évolution de ces coûts est décrite dans le Paragraphe 7.3.1.2 du présent document d'enregistrement universel.

Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »)

Le CIR est une importante source de financement de la Société. Le montant du CIR reçu en 2021 au titre de 2020 s'élève à 3 249 milliers d'euros et le montant du CIR au titre de 2019 s'établit à 2 981 milliers d'euros. La demande de remboursement du CIR 2021 a été adressée à l'Administration fiscale et le remboursement devrait être effectif courant 2022.

Le CIR est octroyé aux entreprises par l'Administration fiscale française afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre

technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères d'éligibilité bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés, dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. Si l'entreprise remplit certains critères en termes de chiffre d'affaires, d'effectifs ou d'actifs pour être éligible à la catégorie PME, elle peut demander

le remboursement immédiat du CIR. À ce jour, LYSOGENE remplit ces critères.

Les dépenses prises en compte pour le calcul du CIR concernent uniquement les dépenses de recherche. Les variations du montant du CIR sont liées aux variations des

dépenses éligibles (notamment la masse salariale liée à la recherche et les études répondant aux critères fixés par l'Administration fiscale) ainsi qu'aux subventions ou avances remboursables reçues, qui viennent, elles, en déduction de l'assiette de dépenses éligibles.

7.2 Présentation et méthodes d'évaluation – Résultat opérationnel

7.2.1 Chiffre d'affaires et produits opérationnels

La Société n'a pas encore d'activité commerciale et ne réalise pas de chiffre d'affaires lié à la commercialisation de produits.

La Société a reconnu un chiffre d'affaires en application de la norme IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients, lié au contrat de collaboration et de licence conclu avec SAREPTA en octobre 2018. Une

présentation plus détaillée de ce contrat figure au Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel.

Les produits opérationnels sont principalement constitués du CIR sur l'ensemble des périodes présentées et, dans une moindre mesure, de subventions liées à des programmes de recherche.

7.2.2 Recherche et développement – Sous-traitance

La Société ne dispose pas de laboratoire dans ses locaux et sous-traite une grande partie des activités de R&D. Les dépenses de recherche et développement comprennent principalement :

- les dépenses de personnel en charge des travaux de recherche ;
- les études précliniques et cliniques qui englobent l'ensemble des prestations ou services de recherche réalisés en externe par des sociétés de recherche spécialisées ou des centres académiques en fonction des besoins et des phases de développement des programmes de la Société ;

- les dépenses liées à la fabrication des produits consommables, qui regroupent l'ensemble des prestations réalisées par les organismes de production (*Contract Manufacturing Organisation*, ou « CMO »), les consommables et produits nécessaires à l'activité, dont des bio-réactifs, protéines, réactifs chimiques, plasmides, cellules, ainsi que des consommables de laboratoires ;
- les dépenses et honoraires liés au dépôt et maintien des brevets ;
- les dépenses liées aux activités de conseil en recherche et développement et à la veille scientifique ; et
- les dotations aux amortissements des brevets et des équipements utilisés pour les travaux de recherche.

7.2.3 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs correspondent aux frais de gestion et aux charges liées aux fonctions support de la Société. Ces frais sont en grande partie constitués :

- des charges de personnel ;

- des loyers et dépenses de fonctionnement ; et
- d'honoraires juridiques, comptables, de communication, de relations investisseurs, de conseil en stratégie et de « business development ».

7.2.4 Charges et produits financiers

Le résultat financier de la Société est principalement constitué :

- des gains réalisés sur le placement en comptes courants à terme sans risques d'une partie de la trésorerie disponible ;
- des gains et pertes de change reflétant principalement l'impact de l'évolution du taux de change de l'USD ;

- depuis l'introduction en Bourse de la Société, des gains et pertes relatifs aux actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité ;
- dans une moindre mesure, des charges d'actualisation liées à l'actualisation des avances remboursables Bpifrance Financement.

7.3 Commentaires sur les comptes des 3 derniers exercices

Le tableau suivant présente les principaux postes du compte de résultat pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019.

État du résultat global en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
Produits d'exploitation			
– Chiffre d'affaires	3 731	13 369	13 373
– Autres produits d'exploitation	3 488	3 213	3 279
Total produits d'exploitation	7 219	16 582	16 652
Charges d'exploitation			
– Frais de recherche et développement	(15 661)	(16 307)	(17 624)
– Frais administratifs et commerciaux	(4 849)	(5 352)	(4 111)
Total charges d'exploitation	(20 510)	(21 659)	(21 735)
Résultat opérationnel	(13 291)	(5 077)	(5 083)
Résultat financier			
– Produits financiers	126	309	1 157
– Charges financières	(444)	(323)	(356)
Résultat financier	(318)	(14)	801
Impôts sur les bénéfices	–	–	–
Résultat net de la période	(13 609)	(5 091)	(4 282)

7.3.1 Formation du résultat d'exploitation et du résultat net

7.3.1.1 Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Produits d'exploitation en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Chiffre d'affaires	3 731	13 369	13 373
– Autres produits d'exploitation	3 488	3 213	3 279
Total produits d'exploitation	7 219	16 582	16 652

La Société n'a pas encore d'activité commerciale et ne réalise pas de chiffre d'affaires lié à la commercialisation de produits.

La Société reconnaît un chiffre d'affaires en application de la norme IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients, lié au contrat de collaboration et de licence sur le produit de thérapie génique LYS-SAF302 conclu avec SAREPTA en octobre 2018 (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel). Il correspond à la reconnaissance, étalée dans le temps, des revenus versés par SAREPTA à LYSOGENE (définis comme le « prix de transaction »), selon l'avancement de l'étude clinique avec LYS-SAF302 (Cf. Chapitre 8, Note 2.3 du présent document d'enregistrement universel).

Le prix de transaction a été déterminé en prenant en compte le montant de l'upfront et des milestones acquis ou dont la réalisation est hautement probable. Il s'établissait initialement à 46,4 millions d'euros (53,25 millions de dollars).

Au 31 décembre 2021, les renégociations initiées en avril 2021 entre SAREPTA et LYSOGENE n'ayant pas permis de trouver une position commune, la Société a été amenée à revoir le prix de transaction. La Société a jugé au cours du second semestre 2021 que le paiement de certaines échéances ne serait plus hautement probable et a plafonné le prix de transaction à 42,4 millions d'euros.

La licence n'étant pas distincte du service de développement, l'analyse du transfert de contrôle doit être effectuée sur la base du paragraphe 35 d'IFRS 15. La reconnaissance des revenus liée aux contrats entre LYSOGENE et SAREPTA doit donc être étalée au *pro rata* des coûts directs internes et externes rattachables au développement du produit LYS-SAF302, à compter de la date de signature du contrat de licence du 15/10/2018 et jusqu'à la fin de l'étude clinique de Phase 2/3 sur le LYS-SAF302.

Sur l'exercice 2021, les coûts réels engagés s'élèvent à 2,6 millions d'euros contre 3,4 millions d'euros en 2020. Les coûts dépensés à date depuis 2018 pour cette étude s'élèvent à

12,1 millions d'euros, soit 80,3 % des coûts totaux estimés de l'étude clinique.

Le chiffre d'affaires reconnu en 2021 s'élève donc à 3 731 milliers d'euros, en nette baisse par rapport aux 13 369 milliers d'euros

reconnu en 2020. La reconnaissance de chiffre d'affaires en 2020 reflétait une base de coûts plus importante avec le recrutement des patients dans l'étude clinique et l'impact exceptionnel du changement de méthode de calcul conduisant à un rattrapage de chiffre d'affaires.

7.3.1.2 Charges opérationnelles par fonction

Les charges d'exploitation s'analysent comme suit :

7.3.1.2.1 Frais de recherche et développement

Frais de recherche et développement en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Charges de personnel	(4 382)	(4 964)	(3 370)
– Achats et charges externes	(10 824)	(11 081)	(14 104)
– Autres	(455)	(262)	(150)
Total frais de recherche et développement	(15 661)	(16 307)	(17 624)

Charges de personnel dédiées à la R&D :

Les charges de personnel dédiées à la R&D s'établissent à 4 382 milliers d'euros pour l'exercice 2021 à comparer à une

charge de 4 964 milliers d'euros pour 2020. Cette baisse s'explique principalement par l'impact de la variation des effectifs.

Achats et charges externes dédiés à la R&D :

Pour l'exercice 2021, les achats et charges externes dédiés à la R&D s'établissent à 10 824 milliers d'euros en diminution de 257 milliers d'euros par rapport à 2020. Cette baisse s'explique par la fin des campagnes de production des lots cliniques de Phase 1/2 du candidat médicament LYS-GM101 et la diminution des dépenses cliniques relatives au candidat médicament LYS-

SAF302 résultant de l'achèvement du traitement des patients en mars 2020. Ce poste inclut également le versement par la Société de 2,1 millions d'euros à un partenaire industriel dans le cadre du dénouement d'un litige commercial, en partie compensés par une reprise du solde de la provision pour risques de 1,2 million d'euros constituée en 2019.

7.3.1.2.2 Frais administratifs et commerciaux

Frais administratifs et commerciaux en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Charges de personnel	(2 511)	(2 235)	(1 007)
– Achats et charges externes	(1 889)	(2 620)	(2 484)
– Autres	(449)	(497)	(620)
Total frais administratifs et commerciaux	(4 849)	(5 352)	(4 111)

Charges de personnel administratives et commerciales :

Les charges de personnel administratives et commerciales s'élèvent à 2 511 milliers d'euros en 2021, en hausse par rapport

à 2020 principalement du fait de l'émission de nouveaux plans d'actions gratuites au profit des salariés.

Achats et charges externes et autres frais administratifs et commerciaux :

Les achats et charges externes et autres frais administratifs et commerciaux se composent notamment des honoraires liés aux prestations de tiers concernant les aspects juridique, comptable, communication et financement et des frais liés à l'hébergement de la Société (location des locaux).

Pour l'exercice 2021, ils s'élèvent à 1 889 milliers d'euros, en baisse de 731 milliers d'euros par rapport à 2020. Cette diminution s'explique par une base de comparaison élevée en 2020, année pendant laquelle la Société a notamment mené des activités de business développement pour renforcer son pipeline et procédé à la refonte totale de son site internet.

7.3.1.3 Résultat financier

Le résultat financier est négatif sur l'exercice de 318 milliers d'euros, principalement constitué de :

- la comptabilisation en 2021 des intérêts financiers versés par la Société dans le cadre du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel pour 302 milliers d'euros;

• un gain net de change latent de 46 milliers d'euros sur le compte courant en USD ;

- de la charge d'intérêt relative aux avances remboursables octroyées par Bpifrance en 2015.

Produits et charges financières en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Gains de change	126	257	813
– Autres produits financiers	–	52	344
Total produits financiers	126	309	1 157
– Charges d'actualisation	(1)	(2)	(83)
– Intérêts financiers	(61)	(63)	–
– Pertes de change	(80)	(258)	(273)
– Autres charges financières	(302)	–	–
Total charges financières	(444)	(323)	(356)
Résultat financier	(318)	(14)	801

7.3.1.4 Impôt sur les sociétés

La Société est en situation déficitaire et ne supporte pas de charges d'impôt. Les crédits d'impôt dont elle bénéficie comprennent principalement le CIR. Ces crédits d'impôt constituent des produits

non taxables et sont classés en autres produits d'exploitation (Cf. Paragraphe 7.3.1.1 du présent document d'enregistrement universel).

7.3.1.5 Résultat net et résultat de base par action

La perte nette s'est élevée respectivement à -13 609 milliers d'euros et à -5 091 milliers d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2021 et 2020.

Le résultat de la période par action s'est élevé respectivement à -0,81 euro et -0,32 euro pour les exercices clos aux 31 décembre 2021 et 2020.

7.3.2 Commentaires sur le bilan

Le tableau suivant présente les principaux postes du bilan aux 31 décembre 2021, 2020 et 2019.

Actif en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
Actifs non courants			
– Immobilisations incorporelles	272	133	271
– Droits d'usage des actifs loués	1 098	1 271	1 427
– Immobilisations corporelles	283	326	348
– Actifs financiers	164	220	195
– Autres actifs non courants	450	450	–
Total actifs non courants	2 267	2 400	2 241
Actifs courants			
– Autres actifs courants	5 176	7 204	7 677
– Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 336	18 780	26 510
Total actifs courants	17 512	25 984	34 187
Total de l'actif	19 779	28 384	36 428
	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019

Passif
en milliers d'euros**Capitaux propres**

– Capital social	5 174	5 052	4 097
– Primes d'émission	12 475	54 643	46 548
– Écarts de conversion	–	–	–
– Réserves	(8 418)	(47 806)	(43 478)
– Résultat net	(13 609)	(5 091)	(4 282)
Total capitaux propres	(4 378)	6 798	2 885

Passifs non courants

– Emprunts et dettes financières non courants	8 582	276	343
– Obligations locatives non courantes	966	1 140	1 298
– Provisions non courantes	99	408	227
Total passifs non courants	9 647	1 824	1 868

Passifs courants

– Emprunts et dettes financières courants	181	166	260
– Obligations locatives courantes	173	171	163
– Dettes d'exploitation	4 352	4 957	5 557
– Provisions courantes	63	1 203	1 896
– Autres passifs courants	9 741	13 265	23 799
Total passifs courants	14 510	19 762	31 675

Total du passif	19 779	28 384	36 428
------------------------	---------------	---------------	---------------

7.3.2.1 Actifs non courants**Actifs non courants**
en milliers d'euros

	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Immobilisations incorporelles	272	133	271
– Droits d'usage des actifs loués	1 098	1 271	1 427
– Immobilisations corporelles	283	326	348
– Actifs financiers	164	220	195
– Autres actifs non courants	450	450	–
Total actifs non courants	2 267	2 400	2 241

Au 31 décembre 2021, les actifs non courants sont principalement constitués :

- d'immobilisations incorporelles concernant une licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile, acquise le 11 juin 2021 auprès de la SATT Conectus, et une sous-licence accordée par la société REGENXBIO pour l'utilisation du vecteur AAVrh10;
- des droits d'usage des actifs loués correspondant aux droits liés au bail commercial pour les bureaux de la Société à

Neuilly-sur-Seine et enregistrés suite à la première application de la norme IFRS 16 – Contrats de location en 2019;

- d'immobilisations corporelles composées d'installations techniques et informatiques et de mobilier;
- d'actifs financiers constitués principalement de la partie « trésorerie » du contrat de liquidité mis en place suite à l'introduction en bourse, et de dépôts de garantie pour les locaux de LYSOGENE;
- d'avances versées à un prestataire dans le cadre du démarrage de l'étude clinique LYS-GM101.

7.3.2.2 Actifs courants

Actifs courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Autres actifs courants	5 176	7 204	7 677
– Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 336	18 780	26 510
Total actifs courants	17 512	25 984	34 187

Autres actifs courants

Les autres actifs courants sont composés essentiellement du CIR enregistré au titre de 2021 pour un montant de 3 219 milliers d'euros et de charges constatées d'avance au titre de contrats portant sur des travaux de recherche, en particulier sur la fabrication du médicament LYS-GM101.

En 2020 ce poste comprenait également des avoirs à recevoir d'un partenaire industriel dans le cadre d'un différend commercial. Compte tenu du dénouement du litige en juin 2021, ces avoirs ne sont plus activés.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le total du poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » s'établit à 12 336 milliers d'euros au 31 décembre 2021 contre 18 780 au 31 décembre 2020.

Au 31 décembre 2021, les disponibilités de la Société sont composées exclusivement de comptes courants bancaires.

Les comptes à terme libellés en USD ont été convertis en comptes courants en Euro au cours de l'exercice 2020.

Trésorerie et équivalents de trésorerie en milliers d'euros

	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Dépôts à court terme rémunérés	–	–	20 474
– Trésorerie et comptes bancaires en EURO	12 044	15 787	1 417
– Trésorerie et comptes bancaires en USD	231	2 914	4 619
– Trésorerie et comptes bancaires en GBP	61	79	–
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	12 336	18 780	26 510

L'évolution et la position de trésorerie au 31 décembre 2021 s'expliquent par :

- l'encaissement de financements non dilutifs obtenus au cours de l'exercice, à savoir un Prêt Garanti par l'État (« PGE ») de 5 millions d'euros, un prêt Innovation de 3 millions d'euros accordé par Bpifrance destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1, et une avance remboursable de 900 milliers d'euros accordée par Bpifrance pour financer la préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile ;
- le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2020 pour 3 249 milliers d'euros ;
- le versement par SAREPTA de 750 milliers d'USD au titre du remboursement de frais de recherche et développement relatifs à l'étude clinique avec LYS-SAF302 ;
- les flux de trésorerie négatifs liés aux activités courantes de la Société.

7.3.2.3 Capitaux propres

Les capitaux propres s'élèvent à -4 378 milliers d'euros au 31 décembre 2021 contre 6 798 milliers d'euros au 31 décembre 2020, lié principalement au résultat déficitaire de la période.

Capitaux propres en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Capital social	5 174	5 052	4 097
– Primes d'émission	12 475	54 643	46 548
– Écarts de conversion	–	–	–
– Réserves	(8 418)	(47 806)	(43 478)
– Résultat net	(13 609)	(5 091)	(4 282)
Total capitaux propres	(4 378)	6 798	2 885

7.3.2.4 Passifs non courants

Passifs non courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Emprunts et dettes financières non courants	8 582	276	343
– Obligations locatives non courantes	966	1 140	1 298
– Provisions non courantes	99	408	227
Total passifs non courants	9 647	1 824	1 868

Les passifs non courants se composent :

- d'emprunts et dettes financières non courants constitués principalement de financements non dilutifs obtenus au cours de l'exercice 2021 (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel), à savoir un PGE de 5 millions d'euros, un prêt Innovation de 3 millions d'euros et une avance remboursable de 900 milliers d'euros accordée par Bpifrance. Un reliquat d'avance remboursable de 276 milliers d'euros octroyée par Bpifrance en 2015 est également comptabilisé (Cf. Tableau des avances remboursables ci-dessous);
- d'obligations locatives non courantes pour 966 milliers d'euros correspondant principalement à l'obligation de paiement

découlant du contrat de location des locaux de la Société à Neuilly-sur-Seine et retraité pour la 1^{ère} fois en 2019 selon la norme IFRS 16 – Contrats de location. Ce montant correspond à la valeur actualisée des paiements locatifs minimums du preneur;

- de provisions non courantes pour 99 milliers d'euros correspondant aux engagements de retraite. La baisse par rapport à 2020 est liée à l'augmentation du taux d'actualisation et à l'impact des conclusions de l'IFRIC relatives à l'attribution des avantages postérieurs aux périodes de services (IAS 19 - Avantages au personnel), cf. note 2.1 des états financiers au Chapitre 18 du présent document d'enregistrement Universel.

Avances remboursables en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
Avance 1			
– Montants reçus	–	58	190
– Montants remboursés	–	(60)	(143)
– Subventions	–	–	–
– Actualisation	–	2	11
– Produits constatés d'avance	–	–	–
– Autres	–	–	–
Total de l'avance 1	–	–	58
Avance 2			
– Montants reçus	442	501	642
– Montants remboursés	(190)	(95)	(190)
– Subventions	–	–	–
– Actualisation	24	36	49
– Produits constatés d'avance	–	–	–
– Autres	–	–	–
Total de l'avance 2	276	442	501
Avance 3			
– Montants reçus	900	–	–
– Montants remboursés	–	–	–
– Subventions	(54)	–	–
– Actualisation	–	–	–
– Produits constatés d'avance	–	–	–
– Autres	–	–	–
Total de l'avance 3	846	–	–
Total des avances			
– Montants reçus	1 342	559	832
– Montants remboursés	(190)	(155)	(333)
– Subventions	(54)	–	–
– Actualisation	24	38	60
– Produits constatés d'avance	–	–	–
– Autres	–	–	–
Total des avances	1 122	442	559

Avances remboursables en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
Avance 1			
– Part courante	–	–	58
– Part non courante	–	–	–
Total de l'avance 1	–	–	58
Avance 2			
– Part courante	181	166	158
– Part non courante	95	276	343
Total de l'avance 2	276	442	501
Avance 3			
– Part courante	–	–	–
– Part non courante	846	–	–
Total de l'avance 3	846	–	–
Total des avances			
– Part courante	181	166	216
– Part non courante	941	276	343
Total des avances	1 122	442	559

7.3.2.5 Passifs courants

Passifs courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	31/12/2019
– Emprunts et dettes financières courants	181	166	260
– Obligations locatives courantes	173	171	163
– Dettes d'exploitation	4 352	4 957	5 557
– Provisions courantes	63	1 203	1 896
– Autres passifs courants	9 741	13 265	23 799
Total passifs courants	14 510	19 762	31 675

Au 31 décembre 2021, les emprunts et dettes financières courants s'élèvent à 181 milliers d'euros et sont constitués de la part à court terme des avances remboursables (Cf. Tableau des avances remboursables ci-dessus).

Les dettes d'exploitation sont essentiellement constituées de factures non parvenues relatives aux travaux sur des projets de développement scientifiques en cours, notamment sur le candidat médicament LYS-GM101.

Les provisions courantes sont en diminution de 1 140 milliers d'euros à 63 milliers d'euros du fait principalement du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel et de la reprise de provision correspondante dans les comptes.

Les autres passifs courants sont constitués essentiellement des versements réalisés par SAREPTA dans le cadre du contrat de licence signé le 15 octobre 2018 avec la Société. Ces avances sont constatées en chiffre d'affaires selon le degré d'avancement des projets, calculées et enregistrées conformément à la norme IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients.

Le taux de change USD/EUR était de 1,2271 au 31/12/2020 et de 1,1326 au 31/12/2021.

[Page laissée intentionnellement vide]

Trésorerie et capitaux

8.1	Informations sur les capitaux	78
8.2	Sources et flux de trésorerie	80
8.3	Structure de financement et besoins de financement	83
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	83
8.5	Sources de financement attendues pour réaliser les investissements prévus	83



8.1 Informations sur les capitaux

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes en annexe des comptes établis selon les normes IFRS figurant respectivement au Chapitre 18 « Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats » et des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 en normes IFRS incorporés par référence.

Depuis sa création, la Société a principalement été financée par :

- des augmentations de capital et émissions d'obligations convertibles pour des montants cumulés de respectivement 51,2 millions d'euros et 4,0 millions d'euros, dont l'intégralité a été convertie à la date du présent document d'enregistrement universel;
- les versements de SAREPTA pour un montant cumulé de 48,0 millions d'USD soit 41,8 millions d'euros au titre de la réalisation des étapes prévues au contrat;

- les remboursements de CIR, dont 3,2 millions d'euros remboursés en 2021 au titre du CIR 2020 et 3,0 millions d'euros remboursés en 2020 au titre du CIR 2019;
- des avances remboursables de Bpifrance Financement, représentant à la date du présent document d'enregistrement universel, un montant total perçu de 2,2 millions d'euros (Cf. Tableau des avances remboursables au Paragraphe 7.3.2.4) ; et
- des emprunts, dont 5 millions d'euros au titre du dispositif de Prêt Garanti par l'État et 3 millions d'euros de prêt innovation accordé par Bpifrance.

Au 31 décembre 2021, la Société disposait d'une trésorerie disponible de 12,3 millions d'euros contre 18,8 millions d'euros au 31 décembre 2020.

8.1.1 Financement par le capital

Historique des opérations en capital

Date	Opération (en milliers d'euros)	Capital	Primes	Total
2009	Création de la Société	30	–	30
2011	Émissions en numéraire actions ordinaires	1 425	437	1 862
	Réduction de capital motivée par des pertes	(974)	–	(974)
	Conversion d'obligations	63	437	500
2013	Émission en numéraire actions ordinaires	150	199	349
2014	Conversion d'obligations	111	889	1 000
	Exercice de BSA	22	178	200
	Émission en numéraire d'actions de préférence avec BSA	1 100	9 900	11 000
2015	Émission de bons de souscription	–	56	56
	Émission d'ABSA	550	4 950	5 500
	Paievements en actions	–	53	53
2016	Émission de bons de souscription	–	13	13
	Paievements en actions	–	579	579
	Coûts de transaction	–	(224)	(224)
2017	Conversions d'OCA	151	2 349	2 500
	Émission en numéraire actions ordinaires (introduction en bourse)	997	21 603	22 600
	Coûts de transaction	–	(1 777)	(1 777)
	Émission de bons de souscription	–	19	19
	Émission d'actions ordinaires (en conséquence de l'acquisition d'AGA)	72	(72)	–
	Paievements en actions	–	3 165	3 165
2018	Émission de bons de souscription	–	5	5
	Émission en numéraire actions ordinaires	285	1 878	2 163
	Coûts de transaction	–	(49)	(49)
	Émission d'actions ordinaires (en conséquence de l'acquisition d'AGA)	84	(84)	–
	Paievements en actions	–	1 289	1 289

Date	Opération (en milliers d'euros)	Capital	Primes	Total
2019	Émission d'actions ordinaires (en conséquence de l'acquisition d'AGA)	31	(31)	–
	Paiements en actions	–	785	785
2020	Augmentation de capital	819	6 910	7 729
	Coûts de transaction	–	(578)	(578)
	Émission d'actions ordinaires (en conséquence de l'acquisition d'AGA)	136	(136)	–
	Paiements en actions	–	1 900	1 900
2021	Imputation du report à nouveau débiteur sur les primes d'émission	–	(43 973)	(43 973)
	Emission d'actions ordinaires (en conséquence de l'acquisition d'AGA)	122	(122)	–
	Exercice (BSA)	–	26	26
	Paiements en actions	–	1 901	1 901
Total		5 174	12 475	17 649

Détail des principales opérations en capital

En octobre 2011, la Société a réalisé une augmentation de capital de 1,8 million d'euros composée de :

- une incorporation de créance de 1,3 million d'euros au profit de l'Alliance Sanfilippo;
- une augmentation de capital pour un montant de 0,5 million d'euros souscrite par Lux Investment Funds (« LIF »).

En novembre 2011, la Société a réalisé une augmentation de capital de 0,5 million d'euros au profit de LIF suite à la conversion d'obligations convertibles (voir ci-dessous).

En février 2013, la Société a réalisé une augmentation de capital par émission d'actions pour 0,3 million d'euros au profit de Vestingene.

En mai 2014, la Société a réalisé une augmentation de capital par émission d'actions d'un montant de 16,5 millions d'euros, souscrite par Sofinnova Partners, InnoBio et Novo A/S, divisée en deux tranches :

- une première tranche de 11 millions d'euros, libérée les 9 et 16 mai 2014; et
- une seconde tranche de 5,5 millions d'euros, libérée le 12 mai 2015.

En février 2017, la Société a réalisé une introduction en bourse sur le compartiment C d'Euronext Paris via l'émission de 3 323 567 actions ordinaires, au prix de 6,80 euros par action, représentant une souscription d'un montant total de 22,6 millions d'euros.

En octobre 2018, la Société a réalisé une nouvelle augmentation de capital par émission d'actions pour 2,2 millions d'euros au profit de SAREPTA.

En mars 2020, la Société a réalisé une nouvelle augmentation de capital par émission d'actions pour 7,7 millions d'euros au profit notamment de SAREPTA et de la société d'investissement OrbiMed Advisors LLC.

La Société a par ailleurs émis les emprunts obligataires suivants qui ont été convertis en actions par la suite :

- 0,5 million d'euros en octobre 2011 au profit de LIF converties en novembre 2011;
- 0,5 million d'euros en avril 2012 au profit de LIF converties en février 2017 lors de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Paris;
- 0,5 million d'euros en septembre 2013 au profit de Sofinnova Partners converties le 31 mars 2014;
- 0,5 million d'euros en décembre 2013 au profit de Sofinnova Partners converties le 31 mars 2014; et
- 2,0 millions d'euros en janvier 2017 au profit de fonds gérés par Alto Invest converties en février 2017 lors de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Paris, au prix de 6,80 euros.

8.1.2 Financement par emprunts et autorisation de découvert

En 2021, la Société a eu recours à l'emprunt bancaire lui permettant de limiter l'impact dilutif des financements en capital :

- en février 2021, LYSOGENE a bénéficié d'un Prêt Garanti par l'État de 5,0 millions d'euros ;
- en novembre 2021, elle a obtenu un prêt innovation de 3,0 millions d'euros de Bpifrance destiné à financer une partie de l'étude clinique évaluant LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1.

La Société a également conclu le 24 décembre 2021 un accord de financement de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) composé de 3 tranches de respectivement 3, 5 et 7 millions d'euros, décaissables successivement sous certaines conditions (cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5.2 du présent document d'enregistrement universel). À la date du présent document, la première tranche de 3 millions d'euros a été tirée.

La Société ne dispose pas d'autorisation de découvert.



8.1.3 Financement par avances remboursables et subventions

La Société a bénéficié de trois avances remboursables de Bpifrance Financement dont l'une a été intégralement remboursée, et a perçu à ce jour 2 150 milliers d'euros (cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5.1 du présent document d'enregistrement universel) :

- Avance 1 : le 2 février 2013, une avance remboursable de Bpifrance Financement a été obtenue, pour un montant maximum de 300 milliers d'euros, pour financer « l'évaluation de l'efficacité chez l'homme d'une thérapie génique contre la maladie de Sanfilippo de type A ». LYSOGENE a reçu un montant de 120 milliers d'euros en août 2013, puis 180 milliers d'euros en novembre 2014. Cette avance est intégralement remboursée.
- Avance 2 : le 12 novembre 2015, LYSOGENE a obtenu de Bpifrance Financement une avance remboursable d'un montant maximum de 950 milliers d'euros, pour financer la « préparation de l'étude pivot de la thérapie génique SAF-302 contre la MPS IIIA ». Un montant de 650 milliers d'euros a été

reçu en novembre 2015 puis 300 milliers d'euros en juillet 2017. Le projet étant un succès technique compte tenu de la réalisation du programme, cette avance est remboursable au cours de la période 2018-2022. Au 31 décembre 2021, la Société a remboursé 665 milliers d'euros.

- Avance 3 : le 23 novembre 2021, LYSOGENE a obtenu de Bpifrance Financement une avance remboursable d'un montant de 1 300 milliers d'euros, pour financer la « Préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile ». Un montant de 900 milliers d'euros a été reçu en novembre 2021 et la Société est éligible à recevoir 400 milliers d'euros additionnels en août 2024 si certaines conditions sont remplies. Cette avance remboursable est soumise à un taux d'intérêt inférieur au marché. Si le projet est un succès, cette avance devra être remboursée au cours de la période 2025-2029. En cas d'échec, un montant forfaitaire de 520 milliers d'euros devra être remboursé.

8.1.4 Financement par le Crédit d'Impôt Recherche

Bénéficiant du statut de PME, la Société obtient le versement du CIR durant l'exercice suivant son attribution. En conséquence, le flux de trésorerie relatif au CIR sur un exercice correspond au montant du CIR calculé sur les dépenses éligibles supportées pendant l'exercice précédent.

Au 31 décembre 2021, l'estimation du CIR s'élève à 3 219 milliers d'euros.

Le remboursement du CIR 2020 a été perçu en novembre 2021 pour un montant de 3 249 milliers d'euros.

8.2 Sources et flux de trésorerie

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos aux 31 décembre 2021 et 2020 :

Flux de trésorerie en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Variation de la trésorerie issue des opérations d'exploitation hors variation du besoin en fonds de roulement	(12 288)	(3 370)
– Variation du besoin en fonds de roulement	(2 154)	(11 114)
Variation de la trésorerie issue des opérations d'exploitation	(14 442)	(14 484)
– Variation de la trésorerie issue des opérations en capital	(195)	(34)
– Variation de la trésorerie issue des opérations de financement	8 193	6 831
Variation de la trésorerie nette	(6 444)	(7 687)
Trésorerie nette au 1^{er} janvier	18 780	26 467
Écarts de change sur trésorerie en devises	–	–
Trésorerie nette en fin de période	12 336	18 780
Variation de la trésorerie nette	(6 444)	(7 687)

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Flux de trésorerie issus des opérations d'exploitation en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Résultat de la période	(13 609)	(5 091)
– Amortissements et dépréciations sur actifs non courants	191	193
– Dotations nettes aux amort. des droits d'utilisation des actifs loués	173	171
– Charge / (produit) financier net	–	–
– Charges liées aux attributions d'actions	1 901	1 900
– Variation nette des provisions	(968)	(582)
– Part subvention des avances remboursables	24	38
– Retraitements de consolidation divers	–	1
Variation de la trésorerie issue des opérations d'exploitation hors variation du besoin en fonds de roulement	(12 288)	(3 370)
– Variation des actifs non courants	–	(450)
– Variation des créances clients	(130)	160
– Variation des actifs courants	2 494	409
– Variation de Crédit d'Impôt Recherche	30	(95)
– Variation des passifs courants	(4 548)	(11 138)
Variations du besoin en fonds de roulement	(2 154)	(11 114)
Variation de la trésorerie issue des opérations d'exploitation	(14 442)	(14 484)

Sur l'exercice 2021, la variation de trésorerie issue des opérations d'exploitation est négative à -14 442 milliers d'euros, correspondant principalement à :

- la perte de l'exercice s'élevant à -13 609 milliers d'euros, en partie compensée par les éléments sans impact sur la trésorerie avec principalement : (i) la reprise de la provision relative au litige commercial avec un partenaire industriel à la suite de son dénouement, et (ii) les charges liées aux attributions d'actions (IFRS 2), amenant à constater des décaissements liés à l'exploitation de -12 288 milliers d'euros ;
- la variation du besoin en fonds de roulement de -2 154 milliers d'euros, qui s'explique principalement par la variation des passifs courants de -4 548 milliers d'euros correspondant notamment à l'impact de la reconnaissance en chiffre d'affaires des avances de SAREPTA sur l'exercice. Le dénouement du litige avec un partenaire industriel affecte à la fois les actifs courants compte tenu de l'absence de capitalisation des avoirs à recevoir auparavant comptabilisés et les passifs courants puisque la dette vis-à-vis du prestataire correspondant a été soldée.

Sur l'exercice 2020, la variation de trésorerie issue des opérations d'exploitation est négative, à -14 484 milliers d'euros sur la période, et correspond principalement à :

- la perte de l'exercice s'élevant à -5 091 milliers d'euros, en partie compensée par les éléments sans impact sur la trésorerie avec principalement : (i) la reprise d'une partie de la provision relative au litige commercial avec un partenaire industriel correspondant aux charges effectivement engagées au cours de l'exercice, et (ii) les charges liées aux attributions d'actions (IFRS 2), amenant à constater un niveau de décaissements liés à l'exploitation de -3 370 milliers d'euros ;
- la dégradation du besoin en fonds de roulement de -11 114 milliers d'euros correspond principalement à la variation des passifs courants de -11 138 milliers d'euros qui s'explique par la diminution des avances et acomptes reçus de -10 711 milliers d'euros. Pour chaque exercice, ces avances sont augmentées des versements effectués par SAREPTA au titre de l'accord de collaboration et de licence conclu en 2018, et sont diminuées du chiffre d'affaires de la période. Pour l'exercice 2020, les avances sont augmentées des remboursements des frais R&D reçus en 2020 (2 658 milliers d'euros) et sont diminuées du chiffre d'affaires de l'exercice (13 369 milliers d'euros).



8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations en capital

Flux de trésorerie issus des opérations en capital en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Cession d'immobilisations corporelles	–	–
– Acquisition d'immobilisations incorporelles	(270)	–
– Acquisition d'immobilisations corporelles	(16)	(33)
– Variation des autres actifs non courants	91	(1)
Variation de la trésorerie issue des opérations en capital	(195)	(34)

Sur l'exercice 2021, la variation de trésorerie liée aux opérations en capital s'élève à -195 milliers d'euros et correspond principalement à l'acquisition le 11 juin 2021 auprès de la SATT Conectus d'une licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile.

Sur l'exercice 2020, la variation de trésorerie liée aux opérations en capital s'élève à -34 milliers d'euros et correspond principalement à des travaux d'aménagement et au développement du parc informatique en liaison avec l'augmentation des effectifs de la Société.

8.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Flux de trésorerie issus des opérations de financement en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Augmentation de capital	26	7 151
– Coûts de transaction	–	–
– Encaissement d'emprunts et dettes financières	7 628	–
– Remboursement d'emprunts et dettes financières	(171)	(320)
– Émission de bons de souscription d'actions	–	–
– Subventions BPI	710	–
Variation de la trésorerie issue des opérations de financement	8 193	6 831

Sur l'exercice 2021, la variation de trésorerie liée aux opérations de financement représente un flux positif de +8 193 milliers d'euros correspondant principalement :

- à l'octroi d'un PGE de 5 millions d'euros en février 2021 ;
- au versement par Bpifrance d'un prêt Innovation de 3 millions d'euros, destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1 et d'une avance remboursable de 900 milliers d'euros pour financer la Préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile.

Ces financements sont détaillés au Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel.

Sur l'exercice 2020, la variation de trésorerie liée aux opérations de financement représente un flux positif de +6 831 milliers d'euros correspondant :

- à l'augmentation de capital réalisée en mars pour 7 151 milliers d'euros, nets des coûts de transaction ;
- au remboursement des avances remboursables de Bpifrance pour 155 milliers d'euros ;
- au remboursement de l'emprunt généré par l'application de la norme IFRS 16 – Contrats de location.

8.3 Structure de financement et besoins de financement

Depuis la création de la Société et comme exposé ci-dessus dans la Section 8.1 du présent document d'enregistrement universel, les principales sources de financement proviennent :

- des apports en numéraire réalisés par ses actionnaires (Cf. Paragraphe 8.1.1 du présent document d'enregistrement universel);
- des financements provenant des avances remboursables accordées par Bpifrance Financement (Cf. Paragraphe 8.1.3 du présent document d'enregistrement universel);
- des sommes encaissées dans le cadre du remboursement des créances de CIR (Cf. Paragraphe 8.1.4 du présent document d'enregistrement universel).

8.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux

Néant.

8.5 Sources de financement attendues pour réaliser les investissements prévus

Il est rappelé que, comme détaillé au Paragraphe 3.4.1 du présent document d'enregistrement universel, la Société pourra financer son activité sur les douze prochains mois et au-delà compte tenu des éléments suivants : la Société dispose d'une trésorerie nette de 12,3 millions d'euros au 31 décembre 2021 renforcée par la signature, le 23 décembre 2021, d'un accord de prêt de 15,0 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement, lui permettant ainsi de financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023 en supposant le tirage des premières tranches du financement. En février 2022, la Société a tiré la première tranche de 3 millions d'euros.

Le CIR 2020 a été reçu au cours du 4^e trimestre 2021 pour un montant de 3 249 milliers d'euros. La Société a soumis en mars 2022 le dossier du CIR 2021 pour 3 219 milliers d'euros.

Comme présenté au Paragraphe 5.6.2 du présent document d'enregistrement universel, la Société ne prévoit pas à la date du présent document d'enregistrement universel de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

[Page laissée intentionnellement vide]

Environnement réglementaire



9.1	Réglementation américaine	86
9.2	Réglementation européenne	89
9.3	Réglementation française	91
9.4	Remboursement	92
9.5	Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité	93



Avant qu'un nouveau candidat médicament puisse être commercialisé, une somme considérable de données doit être générée et/ou réunie pour en démontrer la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité, données ensuite présentées selon un format spécifique à chaque autorité réglementaire et soumises à l'examen et à l'autorisation des autorités réglementaires en question. Les autorités gouvernementales des États-Unis et des pays de l'Union européenne, ainsi que les autorités des autres

pays régulent très largement, entre autres choses, la recherche, le développement, les procédures d'évaluation, la fabrication, le contrôle qualité, l'autorisation, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la traçabilité, la promotion, la publicité, la distribution, le suivi et la notification post-autorisation, la commercialisation et l'exportation/importation des candidats médicaments tels que les candidats médicaments de la Société.

Réglementation spécifique pour le développement des médicaments destinés à soigner des maladies neurologiques rares et graves/mortelles

Les essais cliniques sont généralement menés en 3 phases consécutives, pouvant se chevaucher, connues sous le nom d'essais cliniques de Phase 1, de Phase 2 et de Phase 3. Dans le cadre du développement des candidats médicaments biologiques de thérapie génique ciblant des pathologies pédiatriques rares et graves, voire mortelles, les périmètres de ces essais cliniques

sont moins clairement délimités que le schéma standard des Phases 1, 2 et 3, avec des objectifs souvent combinés dans le cadre d'un nombre restreint d'essais, en accord avec les autorités réglementaires (FDA et EMA et autorités nationales européennes); par exemple Phase 1/2 puis Phase Confirmatoire (ou Pivot).

9.1 Réglementation américaine

Aux États-Unis, les agents biologiques sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques, le *Food, Drug, and Cosmetic Act* (« FDCA »), de la loi sur le service de santé publique, le *Public Health Service Act* (« PHSA ») et des règlements d'application promulgués. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et l'observance consécutive des législations et réglementations applicables au niveau fédéral, étatique, local nécessitent un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières. La non-conformité aux exigences applicables aux États-Unis à tout moment du processus de développement ou d'autorisation d'un candidat médicament, ou après son autorisation, peut exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires.

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les candidats médicaments de la Société doivent au préalable être autorisés par la FDA par le biais d'une Biologics License Application (BLA). Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un produit biologique aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- réalisation d'un programme robuste d'évaluations non cliniques, également appelées précliniques, en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (« BPL ») ou *Good Laboratory Practice* (« GLP »);
- réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés sur l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur sur les Investigational New Drug (IND), aux avis des comités de révisions institutionnels et en conformité avec les autres lois et réglementations locales, étatiques et fédérales en

rapport avec les essais cliniques, incluant les bonnes pratiques cliniques (« BPC ») ou *Good Clinical Practice* (« GCP »), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament candidat pour l'indication proposée. La soumission à la FDA d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. La FDA peut imposer la suspension clinique d'un candidat médicament à tout moment avant l'initiation ou pendant la réalisation des essais cliniques en raison de problèmes suspectés de sécurité ou de violations réglementaires. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débiter les essais cliniques pour les candidats médicaments, ni que, une fois ceux-ci débutés, aucun problème suspecté qui contraindrait la FDA à imposer l'arrêt provisoire ou définitif des essais ne surviendra; un rapport annuel d'avancement est soumis à la FDA, ainsi que des rapports de sécurité;

- enregistrement de certaines études cliniques ainsi que la soumission et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics, notamment sur le site gouvernemental www.clinicaltrials.gov. Dans certaines circonstances, la divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés;
- soumission d'une BLA auprès de la FDA. Les données collectées lors du développement du candidat médicament sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Si les résultats supportent l'efficacité et la sécurité du produit avec un ratio bénéfice/risque considéré positif, le demandeur soumet la BLA à la FDA. La demande doit présenter toutes les données collectées sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, y compris les résultats négatifs ou ambigus. La FDA doit confirmer la validité de la

demande sous 60 jours, et a ensuite 10 mois (ou 6 mois en cas d'examen prioritaire) pour évaluer le dossier. Le processus d'examen peut être prolongé de façon significative en raison des demandes d'informations supplémentaires ou de clarification de la part de la FDA. La FDA peut également adresser les demandes à un comité de consultation (*Advisory Committee*) afin d'émettre une recommandation non contraignante quant à l'autorisation de mise sur le marché du produit, et sous quelles conditions. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure longue, et parfois incertaine, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans le calendrier attendu, voire ne pas obtenir d'autorisation du tout. En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (« PDUFA » ou *Prescription Drug User Fee Act*), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquiescement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. Le PDUFA impose également une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle d'établissement sur les établissements de fabrication des médicaments obtenus sur ordonnance. Des exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas,

notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise qui satisfait certaines exigences ;

- inspections pré-autorisation, réalisées par la FDA, (i) des unités de fabrication dans lesquelles se déroule la production du produit afin de contrôler la conformité aux exigences de bonnes pratiques de fabrication actuelles (« BPFa ») ou *current Good Manufacturing Practice* (« cGMP ») et *current Good Tissue Practice* (« cGTP ») pour certains produits biologiques, et de s'assurer, entre autres, que les locaux, les méthodes et les procédures de contrôle des médicaments finis conviennent pour préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance du produit en passe d'être autorisé et (ii) des centres d'études précliniques et/ou cliniques ayant généré les données fournies à l'appui de la BLA pour vérifier la conformité aux exigences de GLP et/ou GCP ; et
- examen et certification de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux États-Unis.

L'autorisation d'un produit peut être retirée à la demande de la FDA pour non-conformité aux normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initiale.

Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA dispose d'un ensemble de programmes, mesures et désignations destinés à faciliter et/ou accélérer le développement et/ou l'autorisation de mise sur le marché de certains candidats médicaments.

Parmi ceux-ci la désignation « *Fast Track* » pour les candidats médicaments destinés au traitement d'une affection grave ou qui engage le pronostic vital et qui se montrent capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits vis-à-vis de cette affection. Le statut *Fast Track* peut être demandé à tout moment pendant le développement du candidat médicament, et s'applique au produit et à l'indication spécifique pour laquelle la demande est étudiée.

La FDA a également mis en place la mesure d'examen prioritaire « *Priority Review* » de la BLA en 6 mois au lieu des 10 mois standards, ainsi que l'autorisation accélérée (« *Accelerated Approval* », c'est-à-dire sur la base de données cliniques montrant un effet du candidat médicament sur un paramètre de substitution raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice

clinique ou sur un critère d'évaluation clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible et susceptible de prédire raisonnablement les bénéfices cliniques du produit). Dans le cadre de l'autorisation accélérée, la FDA exige cependant, comme condition de l'autorisation, que le promoteur d'un candidat médicament réalise un ou des essais cliniques post-autorisation destinés à confirmer l'effet thérapeutique du produit.

Les désignations « *Regenerative Medicine Advanced Therapy* » (ou RMAT) et « *Breakthrough Therapy* » peuvent également être octroyées par la FDA à un candidat médicament novateur destiné au traitement d'une maladie grave ou engageant le pronostic vital et si les résultats précliniques et/ou cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration importante, y compris par rapport aux traitements existants au niveau d'un ou plusieurs paramètres d'évaluation cliniquement significatifs dans le cadre de la désignation « *Breakthrough Therapy* ». Ces désignations permettent l'accompagnement accru de la part de la FDA tout au long du développement du candidat médicament.

Désignation de Médicament Orphelin

La FDA peut accorder le statut de Médicament Orphelin aux médicaments destinés à traiter une maladie ou une pathologie rare touchant moins de 200 000 personnes aux États-Unis, ou si plus de 200 000 personnes sont touchées par cette maladie aux États-Unis, lorsque les frais de développement et de commercialisation du médicament ne peuvent être vraisemblablement couverts par leurs ventes aux États-Unis. Le statut de Médicament Orphelin doit être demandé préalablement au dépôt d'une BLA pour l'indication concernée. La FDA publie, entre autres, le nom de marque ou générique du médicament et l'indication pour lesquels le statut de Médicament Orphelin a été attribué. Ce statut, en lui-même,

n'écourte pas la durée du développement du candidat médicament, des futurs examens réglementaires et du processus d'approbation.

Aux États-Unis, le statut de Médicament Orphelin permet de bénéficier d'incitations financières et commerciales. Notamment le premier produit à obtenir une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA pour l'indication pour laquelle le statut orphelin lui a été octroyé se voit garantir une période d'exclusivité de commercialisation de sept ans, période pendant laquelle la FDA ne peut pas accorder d'autorisation de mise sur le marché à un médicament « similaire » pour la même indication,



sauf démonstration de la supériorité clinique du nouveau produit par rapport au produit bénéficiant de l'exclusivité ou si le fabricant ayant l'exclusivité est dans l'incapacité de produire en quantité suffisante le médicament approuvé ayant reçu le statut orphelin.

Pour le candidat médicament destiné à une population pédiatrique rare, la désignation de maladie pédiatrique rare

(« *Rare pediatric disease* ») peut être octroyée par la FDA. Celle-ci permet l'acquisition d'un *Priority Review Voucher* cessible, activable et utilisable pour la revue de dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un autre produit au moment de l'autorisation de mise sur le marché du premier produit objet de la désignation.

Autres questions réglementaires aux États-Unis

La production, les ventes, la promotion et d'autres activités consécutives à l'autorisation de commercialisation du produit sont également sujettes aux réglementations édictées par de nombreuses autorités réglementaires comprenant notamment, aux États-Unis, outre la FDA, les centres de services Medicare et Medicaid (CMS), d'autres divisions du ministère de la Santé des services sociaux (*United States Department of Health and Human Services*), la *Drug Enforcement Administration*, la *Consumer Product Safety Commission*, la *Federal Trade Commission*, l'*Occupational Safety & Health Administration*, l'*Environmental Protection Agency*, ainsi que les gouvernements étatiques et locaux.

En outre, des modifications législatives, réglementaires ou tenant à l'interprétation des réglementations existantes pourraient avoir des répercussions sur les activités de la Société à l'avenir, en nécessitant, par exemple : (i) des modifications de ses accords de production et/ou de son exploitation commerciale; (ii) des ajouts ou des modifications de l'étiquetage de ses produits; (iii) le rappel ou l'arrêt de commercialisation de ses produits; et (iv) des exigences de consignation des données et/ou de documentations supplémentaires. Si de telles modifications devaient être imposées à la Société, elles risqueraient de nuire à ses activités.

Rétablissement de la durée d'un brevet et exclusivité commerciale aux États-Unis

En fonction du calendrier, de la durée et des dispositions de la BLA accordée par la FDA aux candidats médicaments de la Société, certains de ses brevets américains pourraient être éligibles à une extension limitée de leur durée en vertu du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (loi américaine de 1984 sur la concurrence fondée sur le prix des médicaments et le rétablissement de la durée d'un brevet), loi également baptisée « *Hatch-Waxman Amendments* ». Elle autorise le rétablissement de la durée d'un brevet pendant un maximum de cinq ans pour compenser la période de développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Toutefois, le rétablissement de la durée d'un brevet ne peut excéder la durée restante dudit brevet au-delà de 14 ans à compter de la date de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. La période de rétablissement de la durée d'un brevet est généralement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de demande d'IND et la date de soumission d'une demande de BLA, auquel s'ajoute le temps écoulé entre la date de soumission d'une BLA et son approbation. Seul un brevet applicable à un médicament approuvé est éligible pour l'extension. Par ailleurs, la demande d'extension doit être soumise avant l'expiration du brevet. L'*US Patent and Trademark Office* (« PTO »), en consultation avec la FDA, examine et approuve la demande d'extension ou de rétablissement de la durée d'un brevet.

Une voie d'approbation abrégée pour les produits biologiques, dont il a été démontré qu'ils sont biosimilaires à, ou interchangeables avec un produit biologique de référence approuvé par la FDA, a été créée par le *Biologics Price*

Competition and Innovation Act (loi américaine sur la concurrence et l'innovation des prix des produits biologiques) de 2009, qui faisait partie de la loi *Affordable Care Act* (ACA ou « *Obamacare* », loi sur les soins abordables). Une période d'exclusivité de douze ans est accordée à un produit biologique de référence à compter de la date du premier octroi de licence pour ce produit. Le premier produit biologique soumis en vertu de la voie d'approbation abrégée, déterminé comme étant interchangeable avec le produit de référence, bénéficie de l'exclusivité par rapport aux autres produits biologiques pour lesquels une demande est déposée en vertu de la voie d'approbation abrégée pour la plus courte période entre (1) un an après la première mise sur le marché, (2) 18 mois après l'approbation en l'absence de contestation judiciaire, (3) 18 mois après la résolution, en faveur de la partie requérante, d'un procès mettant en cause les brevets biologiques si une demande a été soumise ou (4) 42 mois après l'approbation de la demande si un procès est en cours dans les 42 mois.

L'exclusivité pédiatrique est un autre type d'exclusivité commerciale réglementaire aux États-Unis. Si elle est accordée, elle prolonge de six mois les périodes d'exclusivité existantes et la durée du brevet. Cette exclusivité de six mois, qui court à compter de la fin d'une autre protection exclusive ou de la durée du brevet, peut être accordée en fonction de la conduite volontaire d'un essai pédiatrique, conformément à une « demande écrite » délivrée par la FDA pour l'essai clinique en question.

9.2 Réglementation européenne

Au sein de l'Union européenne (« UE »), le développement de candidats médicaments est soumis à des exigences réglementaires strictes.

La Directive (CE) n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'UE, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques. Les États membres ont transposé différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Une nouvelle réglementation issue du Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE a été adoptée le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel de l'Union Européenne (« JOUE ») le 27 mai 2014. Ce règlement vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, à en améliorer la supervision, à renforcer leur transparence et à simplifier les procédures de déclaration des événements indésirables. Il est entré en vigueur le 16 juin 2014. Ce règlement prévoit cependant qu'il ne deviendra applicable qu'à compter de six mois après la publication au JOUE d'un avis de la Commission sur le fonctionnement du portail et de la base

de données de l'UE mais en aucun cas avant le 28 mai 2016. Le règlement est officiellement en application depuis le 31 janvier 2022, avec une période de transition allant jusqu'en 2025 pour certains essais cliniques.

Avant qu'un essai clinique soit mis en œuvre, il doit être approuvé par l'autorité nationale compétente (« ANC ») et faire l'objet d'un avis favorable de la part d'un comité d'éthique (« CE »). Le CE concerné doit notamment rendre son avis sur la pertinence de l'essai clinique et de sa conception, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, le protocole, l'aptitude de l'Investigateur et de ses collaborateurs à conduire l'essai, la brochure pour l'Investigateur, la qualité des installations, l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir et la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé et les modalités de recrutement des participants. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), cliniques (BPC) et de fabrication (BPF) s'appliquent aux candidats médicaments.

Toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus, liés au candidat médicament et survenant pendant l'essai clinique, doivent être enregistrées et, le cas échéant, déclarées à l'EMA et, dans certaines circonstances, à l'État membre dans lequel la suspicion s'est déclarée.

Processus d'examen et d'approbation des médicaments commercialisés dans l'UE

Dans l'Espace économique européen (« EEE »), composé des 27 États membres de l'UE au 31 décembre 2021, ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition d'avoir obtenu préalablement, pour le territoire concerné, une autorisation de mise sur le marché (AMM) de la part des autorités réglementaires compétentes. Une AMM peut être délivrée par le biais de différentes procédures : centralisée, décentralisée, nationale, reconnaissance mutuelle. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits tels que ceux développés par la Société, notamment les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, médicaments de thérapie

innovante, médicaments désignés comme des médicaments orphelins et médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et des maladies virales. La procédure centralisée est facultative pour les autres produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE ou pour les produits constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou lorsque la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau de l'UE.

Procédure centralisée

L'AMM délivrée par le biais de la procédure centralisée par la Commission européenne – en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain (« CHMP ») de l'EMA – est valable sur l'ensemble du territoire des États membres. Dans le cadre de cette procédure, le dossier de demande d'AMM comporte les documents et renseignements visés à l'article 6 du Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, lesquels tiennent compte du caractère unique et communautaire de l'autorisation demandée et comportent l'utilisation d'un nom unique pour le médicament, sauf dans des cas exceptionnels relatifs à l'application du droit des marques.

La Commission européenne a la possibilité d'octroyer l'AMM à l'issue de l'évaluation des données d'un dossier complet et sur

la base de l'avis émis par le CHMP. Le calendrier d'évaluation standard est de 210 jours à compter de la soumission de la demande d'AMM, hors clock-stop. Une procédure d'évaluation accélérée peut être octroyée sur demande permettant un calendrier réduit à 150 jours; sont éligibles les produits qui présentent un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. L'autorisation de mise sur le marché est refusée si, après vérification des renseignements et documents soumis, il apparaît que le demandeur n'a pas démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné ou s'il apparaît que ces renseignements et documents sont incorrects ou en cas de non-conformité de la notice ou de l'étiquetage. Des inspections pré-autorisation sont également



conduites afin d'évaluer la conformité avec les BPL, BPF et BPC.

En cas d'octroi et exception faite des cas de caducité, l'AMM est valable pendant cinq ans. Au terme des cinq ans, l'AMM peut être renouvelée sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par le CHMP. Une fois renouvelée, l'AMM est en principe valable pour une durée illimitée, sauf décision contraire de la Commission liée à des raisons tenant à la pharmacovigilance ou à une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné.

Médicaments orphelins

Au sein de l'UE, le Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, tel que modifié, prévoit qu'un médicament est désigné comme Médicament Orphelin si le promoteur peut établir que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement (i) d'une affection entraînant une menace pour la vie ou entraînant une invalidité chronique n'affectant pas plus de 5 personnes sur 10 000 dans l'UE, au moment où la demande de désignation est introduite, ou

Exclusivité commerciale

Selon le Règlement (CE) n° 141/2000 précité, les médicaments orphelins autorisés bénéficient d'une exclusivité commerciale dans l'UE. En effet, si une AMM centralisée a été délivrée pour un Médicament Orphelin ou lorsque tous les États membres ont accordé une AMM pour ce médicament, les autorités réglementaires doivent s'abstenir, pendant une période de dix ans d'accepter une demande d'AMM, de délivrer une AMM, ou d'accepter une demande d'extension d'une AMM existante pour un médicament similaire et pour la même indication thérapeutique. Cette période de dix ans peut néanmoins être réduite à six années si, à la fin de la cinquième année, il est établi, pour le médicament concerné, que les critères de désignation de Médicament Orphelin ne sont plus remplis, notamment quand il est démontré sur la base de preuves disponibles que le produit est assez rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité de commercialisation. À l'inverse, selon le Règlement (CE) n° 1901/2006, lorsqu'une demande d'AMM est présentée pour un médicament désigné comme Médicament Orphelin, que cette demande comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon le plan d'investigation pédiatrique approuvé et que la déclaration attestant la conformité de la demande au plan d'investigation pédiatrique approuvé est ultérieurement incluse dans l'AMM accordée, cette période est portée de dix à douze ans.

Autres mesures d'incitation

En dehors de l'exclusivité commerciale, le Règlement (CE) n° 141/2000 précité prévoit que les médicaments désignés comme médicaments orphelins en application du règlement peuvent bénéficier des mesures d'incitation prises par l'UE et les États membres afin de promouvoir la recherche, le développement et

Des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité peuvent être imposées par l'EMA au titulaire de l'AMM après l'obtention de celle-ci : l'EMA peut ainsi imposer à son titulaire d'effectuer (i) des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament et/ou (ii) des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative.

(ii) d'une maladie mettant la vie en danger, très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire; et qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans l'UE ou, s'il en existe, que le médicament présentera un bénéfice notable pour les patients atteints par cette affection.

Nonobstant ce qui précède, le Règlement (CE) n° 141/2000 précité prévoit qu'une AMM peut être délivrée pour la même indication thérapeutique à un médicament similaire si le titulaire de l'AMM du Médicament Orphelin initial a donné son consentement au second demandeur; ou le détenteur de l'AMM du Médicament Orphelin initial n'est pas en mesure de fournir le médicament en quantités suffisantes; ou le second demandeur peut établir dans sa demande que le second médicament, même s'il est similaire au Médicament Orphelin initial déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

Selon le Règlement d'application (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que Médicament Orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique », une demande de désignation d'un médicament en tant que Médicament Orphelin peut être déposée par le promoteur à n'importe quel stade de développement du médicament, avant la demande d'AMM, mais devra faire l'objet d'une confirmation au moment du dépôt de la demande d'AMM.

la mise sur le marché de médicaments orphelins et en particulier des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises, telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.

Médicaments pédiatriques

Le Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, entré en vigueur le 26 janvier 2007, a vocation à stimuler la recherche, promouvoir le développement au niveau européen, améliorer la formation et éviter les études non nécessaires sur la population pédiatrique, sans pour autant retarder le développement des candidats médicaments chez l'adulte. En vertu de ce règlement, la soumission d'un plan d'investigation pédiatrique (« PIP ») est obligatoire avant le dépôt d'une nouvelle demande d'AMM ou, lorsque le médicament est déjà autorisé, avant le dépôt de toute demande d'autorisation de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques ou de nouvelles voies d'administration.

Un PIP est défini comme un « programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique ». Un comité pédiatrique, composé d'experts, est principalement chargé d'évaluer le contenu du PIP qui lui est soumis, avant la demande d'AMM. Il est également chargé d'évaluer la conformité d'une demande d'AMM par rapport au PIP approuvé correspondant et d'émettre un avis à ce sujet.

Comme indiqué ci-dessus, lorsqu'une demande d'AMM est présentée pour un médicament à usage pédiatrique désigné comme Médicament Orphelin, la période d'exclusivité commerciale est portée de dix à douze ans quand le PIP a été suivi.

9.3 Réglementation française

Essais cliniques portant sur des médicaments

Compte tenu de son activité, la Société est tenue de se conformer aux diverses lois et réglementations relatives à la recherche médicale, telles que :

- la Directive 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;
- le Règlement (UE) n° 536/2014 sur les essais cliniques, ayant abrogé et remplacé la directive susvisée mais dont l'entrée en application est prévue fin 2021 ;
- le Code de la santé publique (CSP).

En France, la Directive (CE) n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été initialement transposée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le Décret n° 2004-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales.

L'Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine est venue modifier le régime juridique applicable, en adaptant notamment le droit français au Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE. Un dernier décret, le Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi que la loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes (« CPP »), sont venus amender, à la marge, la réglementation française en la matière.

L'article L.1121-4 du Code de la Santé Publique (« CSP ») établit un système d'autorisation préalable de l'essai clinique. Cette autorisation est délivrée par l'ANSM sur avis favorable du CPP

désigné aléatoirement parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet, pour connaître de la demande.

Après soumission du dossier de demande d'autorisation de l'essai, contenant un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant notamment le protocole et la brochure pour l'investigateur et, le cas échéant, un dossier technique relatif au produit, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées, ainsi que l'avis du CPP, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche ou lui demander toute information complémentaire pour se prononcer sur sa demande. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande ou ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

En application de l'article R.1123-38 du CSP, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder soixante jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, conformément à l'article L.1123-11 du CSP, en cas de risque pour la santé publique, d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du CSP, l'ANSM peut à tout moment, exiger la modification des procédures de réalisation de la recherche, la suspendre ou l'interdire. Aux termes de l'article L.1121-3 du CSP, les recherches ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

La décision du 24 novembre 2006 fixe les règles de BPC dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain prévues à l'article L.1121-3 du CSP. L'objectif des BPC consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais



cliniques et la protection des participants à ces essais. Ces BPC adoptées par l'ANSM doivent s'appliquer à tous les essais cliniques dits de type interventionnel, qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

Les données personnelles de santé collectées et traitées pendant les essais cliniques doivent être traitées de façon confidentielle. La Société doit se conformer aux différentes lois et réglementations de référence relatives à la protection des données personnelles et plus spécifiquement :

- la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés telle que modifiée par la loi du 20 juin

Statut d'Établissement pharmaceutique

À ce jour, la Société ne dispose pas du statut d'Établissement pharmaceutique et, par conséquent, ne peut notamment pas fabriquer ses candidats médicaments, ni envisager leur commercialisation directement. L'obtention du statut d'Établissement pharmaceutique, soit en tant qu'exploitant, soit en tant que fabricant, requiert le dépôt d'un dossier de demande spécifique à chacun de ces deux statuts auprès de l'ANSM et est délivré après revue et

évaluation par l'ANSM lors d'une inspection, généralement après vérification que la Société dispose de locaux convenables, du personnel nécessaire et d'une structure adaptée avec des procédures satisfaisantes pour mettre en œuvre les activités pharmaceutiques proposées.

- 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 (ci-après le « RGPD »), lequel a abrogé la Directive 95/46/CE.

La Société a conclu des contrats de sous-traitance pour la fabrication de ses candidats médicaments.

évaluation par l'ANSM lors d'une inspection, généralement après vérification que la Société dispose de locaux convenables, du personnel nécessaire et d'une structure adaptée avec des procédures satisfaisantes pour mettre en œuvre les activités pharmaceutiques proposées.

Déclarations d'intérêts

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du candidat médicament et des produits de santé, telle qu'amendée, complétée par le Décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, lui-même modifié par le Décret n° 2016-1939 du 28 décembre 2016 relatif à la déclaration publique d'intérêts prévue à l'article L. 1451-1 du Code de la Santé Publique et à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et

cosmétique destinés à l'homme, a instauré des règles concernant la transparence des rémunérations perçues par les médecins.

Cette loi impose aux entreprises produisant ou commercialisant certains produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre publics, sur un site internet public unique, l'objet, la date, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final, et le montant des conventions qu'elles concluent notamment avec des professionnels de santé, définis au sens large, ainsi que les avantages octroyés à ces professionnels.

9.4 Remboursement

D'importantes incertitudes existent quant au statut de couverture et au remboursement des candidats médicaments qui obtiendront les AMM. La vente des candidats médicaments dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs réduisent de plus en plus les taux de remboursement des médicaments et services médicaux. Sous réserve de certaines exceptions, le processus permettant de déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament est généralement indépendant du processus de détermination de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur versera pour ce médicament une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques,

inclus sur une liste approuvée, également appelée « formulaire », qui peut ne pas inclure tous les médicaments approuvés pour une indication donnée.

Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout candidat médicament dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des analyses pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la valeur économique du candidat médicament, en sus des coûts requis pour obtenir les approbations réglementaires. Que la Société mène ou non ces études, ses candidats médicaments pourraient ne pas être considérés comme étant des médicaments apportant un service médical à un juste coût. La décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un

produit ne garantit nullement la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat du médicament par d'autres tiers payeurs. Dans certains cas, la couverture et le taux de remboursement peuvent ne pas être suffisants pour permettre un retour sur investissement satisfaisant en ce qui concerne le développement du produit.

Par ailleurs, dans certains pays, le prix proposé pour un médicament doit être approuvé avant sa mise sur le marché en toute légalité. Les exigences régissant la tarification des médicaments varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'Union européenne propose différentes options permettant à ses États membres de restreindre l'éventail de médicaments remboursés par leur système d'assurance-maladie national et de contrôler les prix des médicaments à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour

le médicament ou adopter un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité du laboratoire mettant le médicament sur le marché. En France, par exemple, l'accès effectif au marché s'appuiera sur le remboursement des produits par la Sécurité sociale et le référencement du médicament dans le cadre des marchés publics organisés par les hôpitaux. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité économique des produits de santé (« CEPS »). Il n'existe aucune garantie que tout pays ayant mis en œuvre des contrôles des prix ou des plafonds de remboursement pour les médicaments de la Société autorisera des accords de tarification et de remboursement favorables pour l'un de ses candidats médicaments, quel qu'il soit. Historiquement, les produits lancés dans l'Union européenne ne suivent pas les structures tarifaires américaines et les prix tendent généralement à être nettement inférieurs.

9.5 Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

Les activités de la Société aux États-Unis et ses accords avec les investigateurs cliniques, les prestataires de soins, les consultants, les tiers payeurs et les patients peuvent l'exposer à des lois fédérales et étatiques en matière de fraude et d'abus largement applicables et à d'autres lois relatives aux soins de santé. Ces lois peuvent affecter, entre autres, la recherche, les propositions de vente, les actions marketing et les programmes pédagogiques autour de ses candidats médicaments obtenant une AMM.

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a conclus avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment aux lois relatives à la fraude et aux abus et à d'autres lois relatives aux

soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou toute autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales, à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient également s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

[Page laissée intentionnellement vide]

Informations sur les tendances



10.1	Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	96
10.2	Tendances, incertitudes, contraintes, engagements ou événements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société	96



10.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

La Société travaille à la préparation ou à la poursuite des études cliniques ou précliniques visées au Chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel, en particulier le développement des études cliniques de ses deux principaux candidats-médicaments LYS-SAF302 pour le traitement de la MPS IIIA et LYS-GM101 pour le traitement de la gangliosidose à GM1.

Dans le cadre de l'essai clinique de Phase 2/3 avec LYS-SAF302 (AAVance), la Société a présenté le 10 février 2022, à l'occasion du WORLDSymposium™ 2022, des données positives de biomarqueurs démontrant l'activité biologique de LYS-SAF302, avec des réductions par rapport aux valeurs initiales de la concentration d'héparane sulfate et des gangliosides GM2 et GM3 dans le liquide céphalorachidien à partir de 6 mois après le traitement, ainsi que des réductions du taux sérique de neurofilaments à chaîne légère (NF-L), un biomarqueur des lésions axonales, à partir de 18 mois après le traitement.

Le recrutement et le traitement des patients dans la cohorte principale de l'étude ayant été achevés au 1^{er} trimestre 2020, le calendrier de l'étude AAVance n'a pas été affecté par la suspension clinique (*Investigational New Drug*) émise par la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) en juin 2020. La

Société prévoit de communiquer les données préliminaires de la cohorte principale au 3^{ème} trimestre 2022, ainsi que les résultats de l'étude observationnelle PROVide (Patient Reported Outcome Videos) menée sur des enfants traités avec LYS-SAF302, qui utilise un support vidéo et des entretiens avec les parents.

En ce qui concerne la sécurité de LYS-SAF302, la taille des lésions dans la substance blanche observées près des points d'injection des patients traités dans l'étude AAVance s'est stabilisée ou a diminué chez tous les patients à partir de 12 mois après le traitement selon les conclusions de l'analyse centrale d'IRM, et aucun symptôme clinique important n'a été directement attribué à ces lésions selon l'évaluation de la Société.

Sur la base de ces éléments encourageants et des résultats à venir qui permettront d'établir le profil bénéfice-risque global de LYS-SAF302, la Société discutera au 4^{ème} trimestre 2022 avec les autorités réglementaires de la voie à suivre.

En ce qui concerne l'étude clinique adaptative avec LYS-GM101, 3 patients ont été traités dans des centres en Europe et aux États-Unis à la date du présent document. Le recrutement du quatrième patient de la cohorte de sécurité est en cours, après quoi Lysogene initiera le traitement des 12 patients de la cohorte confirmatoire d'efficacité.

10.2 Tendances, incertitudes, contraintes, engagements ou événements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

Néant

Prévisions ou estimations du bénéfice





La Société ne communique pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

Organes d'administration et de direction

12.1	Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs	100
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction	104
12.3	Procédure d'évaluation des conventions courantes et conclues à des conditions normales	105





La Société est organisée en société anonyme à Conseil d'administration.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du Règlement Intérieur relatif au Conseil d'administration et aux Comités spécialisés figure respectivement aux Sections 19.2 et 14.3 du présent document d'enregistrement universel.

12.1 Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs

12.1.1 Composition du Conseil d'administration et de la Direction générale

À la date du présent document d'enregistrement universel, le Conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

Nom ou dénomination sociale	Fonction	Date de nomination	Date de fin de mandat	Comité	Membre indépendant
Karen AIACH Née le 24/10/1971 Nationalité Française	Présidente du Conseil d'administration, Directrice Générale et administratrice. Nommée PDG par le Conseil du 20/05/2019 Renouvelée par le Conseil du 26/06/2020	AGO du 09/05/2014, renouvelée lors des AGO du 29/06/2016, du 27/06/2018 et du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée générale 2022		Non
Carole DEFFEZ Née le 31/01/1969 Nationalité Française	Administratrice indépendante	CA du 25/09/2019, ratifiée lors de l'AGO du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée générale 2022	Présidente du Comité des rémunérations	Oui
Mathieu SIMON Né le 06/05/1956 Nationalité Française	Administrateur indépendant	CA du 20/05/2019, ratifié lors de l'AGO du 26/06/2019, renouvelé lors de l'AGO du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée Générale 2022		Oui
Philippe GOUPIT Né le 09/11/1955 Nationalité Française	Administrateur indépendant	CA du 25/10/2018, ratifié lors de l'AGO du 26/06/2019 et renouvelé lors de l'AGO du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée générale 2022	Membre du Comité d'audit	Oui
Peter LICHTLEN Né le 09/01/1969 Nationalité Suisse	Administrateur indépendant	CA du 22/03/2018, ratifié lors de l'AGO du 27/06/2018, renouvelé lors de l'AGO du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée générale 2022	Membre du Comité des rémunérations	Oui
David SCHILANSKY Né le 22/07/1975 Nationalité Française	Administrateur indépendant	AGO du 23/11/2016, renouvelé lors des AGO du 27/06/2018 et du 26/06/2020	À l'issue de l'Assemblée générale 2022	Président du Comité d'audit	Oui

Cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général

Le Conseil d'administration a décidé le 20 mai 2019 le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général comme mode d'exercice de la Direction générale de la Société. Le Conseil d'administration a estimé que le regroupement des fonctions permettait une plus grande réactivité dans l'administration et la gestion de la Société, un lien direct entre le management et les actionnaires et la création de conditions les plus favorables pour le développement à long terme de la Société. Cette organisation facilite également un modèle dynamique entre la direction et le Conseil d'administration.

Depuis le 20 mai 2019, le Conseil d'administration qui est quasi-exclusivement composé d'administrateurs indépendants s'est montré satisfait de l'équilibre des pouvoirs existants entre les exécutifs et les non exécutifs.

Lors de sa réunion du 26 juin 2020, le Conseil d'administration a décidé de maintenir le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général ainsi que de renouveler le mandat de Madame Karen Aiach en tant que Présidente-Directrice Générale pour la durée de son mandat d'administrateur.

Durée du mandat d'administrateur

Les administrateurs sont nommés pour une durée de deux (2) années, renouvelable. Le Président du Conseil d'administration

est nommé pour une durée qui ne peut excéder la durée de son mandat d'administrateur.

Expertise et expérience

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des administrateurs résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'ils

exercent et qu'ils ont précédemment exercées (Cf. Paragraphe 12.1.4 du présent document d'enregistrement universel).

Objectifs en matière de diversification

La Société se conforme aux dispositions de l'article L. 22-10-10 2° du Code de commerce relatif à 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. En effet, les membres du Conseil d'administration viennent d'horizons divers, que ce soit en termes d'emplacement géographique, qu'en termes d'expérience. Les membres du Conseil d'administration sont des professionnels reconnus de l'industrie dans laquelle la Société

exerce son activité et ont des compétences significatives en matière financière, stratégique, organisationnelle et scientifique. L'objectif de la Société est de maintenir une politique de diversité en termes d'expérience et de parité des membres du Conseil d'administration dans le cadre du renouvellement futur des mandats des membres du Conseil d'administration ou de la nomination de nouveaux membres du Conseil d'administration. Le Conseil d'administration s'efforce d'appliquer ces principes à la composition de ses Comités.

Critères qualifiant l'indépendance des administrateurs

Au sein du Conseil d'administration, cinq membres sur six sont considérés comme indépendants au sens du Code de référence Middledext. Cinq critères permettent de justifier l'indépendance des membres du Conseil, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son Groupe et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années;
- ne pas être en relation d'affaires significative (client, fournisseur, concurrent, prestataire, banquier...) de la Société ou de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des deux dernières années;

- 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 avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été Commissaire aux comptes de l'entreprise au cours des six dernières années.

Le Conseil d'administration examine au cas par cas la situation de chacun de ses membres au regard des critères énoncés ci-dessus afin de s'assurer de la situation des administrateurs au regard de leur indépendance.

Absence de condamnation

À la connaissance de l'émetteur et au jour de l'établissement du présent document, aucune personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance, au cours des cinq dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude;
- n'a été concernée par une faillite, mise sous séquestre, liquidation, ou placement d'entreprises sous administration judiciaire en ayant occupé des fonctions de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ;

- n'a fait l'objet d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire (y compris des organismes professionnels désignés);
- n'a été déchue par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

Adresses

La Présidente du Conseil d'administration et Directrice générale a pour adresse professionnelle le siège social de la Société. Les

membres du Conseil d'administration ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

12.1.2 Autres mandats sociaux et fonctions en cours

À la date du présent document d'enregistrement universel, les autres mandats sociaux et fonctions en cours exercés par les membres du Conseil d'administration sont :

Mandataires sociaux	Sociétés	Nature des fonctions et mandats
Carole DEFFEZ	Way Wise SAS, FR	Associé Gérant
	Heidrick & Struggles International Inc., USA	Associé
Mathieu SIMON	Alta Balta, FR	Président de SASU
	Idorsia, CH	Administrateur
	Affimed BV, DE	Administrateur
	Asarina Pharma, SE	Administrateur
	Episilen Bio, IT	Président du Conseil d'administration
	Vaximm AG, CH	Administrateur
	Messier Maris & Associés SAS, FR	Conseiller stratégique
Philippe GOUPIT	Tollys, FR	Président de SAS
	Burgin & Co, FR	Président de SASU
	Medday Pharmaceuticals	Mandataire liquidateur
	Tollys	Président du Conseil d'administration
	Vaxxel	Membre du Comité de Surveillance
Peter LICHTLEN	Numab Therapeutics AG, CH	Administrateur
	Numab Therapeutics AG, CH	Directeur médical
	EfRx Pharmaceuticals SA, CH	Directeur médical
	Mahana Therapeutics Inc, USA	Conseiller stratégique
David SCHILANSKY	Home Biosciences, FR	Président de SAS
	One Biosciences, FR	Président de SAS

12.1.3 Autres mandats sociaux exercés au cours des cinq derniers exercices mais ayant pris fin

À la date du présent document d'enregistrement universel, les autres mandats sociaux exercés par les membres du Conseil d'administration au cours des cinq derniers exercices mais ayant pris fin sont :

Mandataires sociaux	Sociétés	Nature des fonctions et mandats
Karen AIACH	Vestingène, FR	Président
	Inventiva, FR	Administrateur
	KGA, FR	Président de SAS
	France Biotech, FR	Administratrice
Carole DEFFEZ	–	–
Mathieu SIMON	Collectis FR	Administrateur
	Cellartis AB, SE/GB	Président du Conseil d'administration
Philippe GOUPIT	Inventiva, FR	Administrateur
	Fovea, FR	Administrateur
Peter LICHTLEN	Sucampo Acquisitions GmbH, DE	Administrateur
	Sucampo AG, CH	Administrateur
	Mallinckrodt Pharmaceuticals, GB	Consultant
	Sucampo Pharmaceuticals Inc, USA	Directeur médical
David SCHILANSKY	DBV Technologies, FR	Directeur Général Délégué

12.1.4 Biographie des administrateurs



Karen AIACH
*Présidente-Directrice Générale
et Administrateur*

Fondatrice et Présidente-Directrice Générale de LYSOGENE, Karen Aiach est aussi la mère d'un enfant atteint de MPS IIIA. Elle a débuté sa carrière chez Arthur Andersen, société spécialisée dans les services d'audit et de transaction. Son expérience entrepreneuriale inclut à partir de 2003 la fondation et le développement d'un cabinet de conseil financier. De 2008 à 2009, Karen Aiach a été membre du Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), en tant que représentante de patients. En 2008, elle a également siégé au Conseil d'examen éthique CCPPRB français à l'Hôpital Ambroise Paré. Karen Aiach a pris part à plusieurs organisations à but non lucratif engagées dans le domaine des maladies rares telles que l'Alliance Sanfilippo et Eurordis, où elle a siégé au Conseil en tant que trésorière de 2010 à 2011. Elle est un membre fondateur dirigeant du consortium International Rare Diseases Research (IRDiRC).

Karen Aiach est diplômée de l'ESSEC Business School et est titulaire d'un master de recherche en économie de l'Institut d'Études Européennes de l'Université Paris 8.

Elle a été élevée au rang de Chevalier de l'Ordre National du Mérite et a reçu de nombreux prix.



Carole Deffez
Administrateur indépendant

Carole Deffez débute sa carrière chez Institute for International Research, où elle dirige la division Pharmaceutique de 1997 à 2000, avant de rejoindre Spencer Stuart en qualité de Senior Associate. En 2006, elle prend la direction de la Practice Sciences de la vie au sein de Leaders Trust, cabinet international de recrutement de dirigeants. En 2010, elle rejoint le cabinet Heidrick & Struggles en qualité de Partner avant de cofonder Way Wise en 2014, cabinet de consulting sur les questions de management et gouvernance d'entreprise. En septembre 2015, elle rejoint de nouveau Heidrick & Struggles en tant que Partner.

Carole Deffez est diplômée de l'IEP Toulouse en Sciences Politiques, complété d'un DESS à l'IAE en Business Administration & Management. Elle a passé une année à l'Université de Missouri, Columbia aux États-Unis, avant d'obtenir son Mastère Marketing Management à l'ESSEC.



Mathieu Simon
Administrateur indépendant

Diplômé en médecine interne de la Faculté de médecine de Paris VII, Dr. Mathieu Simon est Senior Strategic Advisor chez Messier Maris & Associés, banque d'investissement internationale.

Il est également administrateur indépendant de Vaximm AG, LNC SA, membre du Conseil de Surveillance d'Affimed et Président du Conseil d'administration d'Idorsia. De plus, Dr. Mathieu Simon est conseiller auprès de la Commission européenne - Recherche et Innovation. Auparavant, il a occupé les postes de Vice-Président Exécutif, Directeur général du Groupe Collectis, Directeur général de Collectis Therapeutics et Directeur général d'Ectell; Directeur général, Directeur des opérations Global Pharma chez Pierre Fabre SA et a occupé diverses fonctions de direction et de direction régionale chez Wyeth Pharmaceuticals. Il a également été Président du Conseil d'administration de Cellartis AB.



Philippe GOUPIT
Administrateur indépendant

Diplômé de la Faculté de pharmacie de Paris, Dr. Philippe Goupit a occupé plusieurs fonctions à responsabilité dans le Développement Pharmaceutique pour les laboratoires Servier puis comme responsable de zone internationale pour Pasteur Vaccins.

Il est ensuite devenu Directeur des Fusions & Acquisitions de Sanofi, un leader mondial de la Pharmacie. Il a également pris en charge pendant plusieurs années la direction des relations investisseurs du Groupe avant de devenir Vice-Président en charge du Corporate Business Development.

Dr. Philippe Goupit siège actuellement au Conseil d'administration de MedDay Pharmaceuticals, société pionnière dans le développement de thérapies contre les troubles du système nerveux et notamment la sclérose en plaques.



Peter LICHTLEN
Administrateur indépendant

Dr. Peter Lichtlen, MD PhD, a plus de 18 ans d'expérience dans l'industrie de la biotechnologie, dont une dizaine d'années d'expérience en développement clinique (Phase I-IV) pendant lesquelles il pilotait des projets de développement de petites molécules et de produits biologiques dans différents domaines thérapeutiques.

En 2000, il a rejoint la start-up suisse ESBATech, en tant que responsable de la Recherche et Développement clinique, où il a conçu et dirigé le programme de développement clinique de différents fragments d'anticorps à chaîne unique, dont le brolucizumab (ESBA1008/RTH258; Novartis).

Après l'acquisition d'ESBATech par Alcon en 2009, il rejoint cette dernière pendant 15 mois puis cofonde en 2011 Numab AG, une société biotechnologique suisse spécialisée dans le domaine de l'immuno-oncologie et des maladies auto-immunes. Il rejoint cette même année Sucampo Pharmaceuticals en tant que Chief Medical Officer et est responsable du développement clinique, des affaires médicales et de la Pharmacovigilance jusqu'à l'acquisition de Sucampo par Mallinckrodt Pharmaceuticals en février 2018.

Durant sa carrière, Dr. Peter Lichtlen a fait preuve de stratégie et d'implication dans tous les aspects du développement de médicaments dans le domaine des maladies orphelines et rares.

Dr. Peter Lichtlen est diplômé d'un Master et d'un Doctorat en biologie moléculaire, tous deux obtenus à l'Université de Zurich en Suisse.



David SCHILANSKY
Administrateur indépendant

Entre 1999 et 2002, David Schilansky officie chez Warburg Dillon Read (aujourd'hui UBS Investment Bank) dans le domaine des fusions et acquisitions. Il a ensuite passé trois années de 2003 à 2006 chez Thomson Inc. (aujourd'hui Technicolor S.A.) en tant que coresponsable des relations investisseurs.

De 2006 à 2011, David Schilansky a occupé différentes fonctions clés au sein du Groupe Ipsen, dont celle de Directeur financier Groupe, Directeur financier adjoint et a siégé au Comité exécutif de cette société. Il a également assumé diverses fonctions au sein du département Administration et Finance et participé à diverses opérations de croissance externe et de business développement et à la création de la fonction Relations investisseurs d'Ipsen.

En 2011, David Schilansky rejoint DBV Technologies en tant que Directeur financier et siège au Comité exécutif de la société. En janvier 2015, il est nommé Directeur général délégué. Il quitte la société DBV Technologies en août 2019, et a créé depuis Home Biosciences SAS, premier Venture Builder en France dédié aux biotechnologies. Il a également cofondé One Biosciences, société de biotechnologies qui s'appuie sur la puissance de l'analyse en cellule unique pour identifier une nouvelle vague de cibles et traitements de médecine de précision.

M. Schilansky est titulaire d'une maîtrise de l'Université Paris-Dauphine et d'un master de l'Imperial College de Londres.

12.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction

La Présidente-Directrice Générale et certains administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir Chapitres 13 et 16 du présent document d'enregistrement universel).

Il existe des conventions entre parties liées décrites aux Sections 14.2 et 17.1 du présent document d'enregistrement universel.

À la connaissance de la Société et sous réserve des intérêts personnels liés aux conventions présentées en Section 17.1 du présent document d'enregistrement universel, il n'existe aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des

personnes composant les organes d'administration, de direction et de la Direction générale, telles que visées à la Section 12.1 du présent document d'enregistrement universel ci-dessus. Le Règlement Intérieur de la Société prévoit une procédure d'information et de prévention des conflits d'intérêts existants ou potentiels. Chaque administrateur doit (i) informer le Conseil d'administration, dès qu'il en a connaissance, de toute situation de conflit d'intérêts, même potentielle, (ii) s'abstenir de participer aux débats et au vote de la délibération correspondante, et (iii) présenter sa démission en cas de conflit d'intérêts permanent. Le Conseil d'administration procède, au moins une fois par an, à la revue des conflits d'intérêts connus. Pour l'exercice 2021, la revue des potentiels conflits d'intérêts a été réalisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 30 mars 2021

concomitamment à l'adoption d'une nouvelle version du règlement intérieur du Conseil d'administration.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, d'arrangement ou accord conclu avec des actionnaires ou avec des clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que

membre de la Direction générale, ou prévoyant une restriction acceptée par les personnes membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance (visées à la section 12.1 du présent document d'enregistrement universel) concernant la cession, dans un certain laps de temps, des titres de l'émetteur qu'elles détiennent. Il n'existe aucune obligation de conservation dans le cadre d'attribution de stock-options ou d'actions gratuites aux dirigeants. Le Conseil a fait le choix de demander l'inscription de la totalité des titres au nominatif.

12.3 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, au cours de sa séance du 21 avril 2020, 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. Pour l'exercice 2021, la revue de la mise en œuvre de cette procédure a été réalisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 30 mars 2022.

[Page laissée intentionnellement vide]

Rémunérations et avantages



13.1	Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux	108
13.2	Informations concernant les éléments de rémunération versés ou attribués aux mandataires sociaux, visées au I de l'article L. 22-10-12 du Code de commerce	111
13.3	Éléments de rémunération versés au cours ou attribués au titre de l'exercice 2021	118



13.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

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 le 24 juin 2022 (l'« Assemblée générale 2022 »).

13.1.1 Principes généraux concernant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La politique de rémunération des mandataires sociaux définit les principes et les critères de détermination, de révision et de mise en œuvre des éléments de rémunération attribuables aux mandataires sociaux de la Société en raison de leur mandat.

Sur recommandation du Comité des 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 de la Société conforme à son intérêt social, contribuant à sa pérennité et s'inscrivant dans sa stratégie commerciale telle que décrite à la Section 5.4 du présent document d'enregistrement universel. Pour ce faire, le Conseil a fixé la politique de rémunération du Président-Directeur Général en lien avec ces éléments, en particulier en fixant des critères de sa rémunération variable et de l'attribution définitive d'actions gratuites liés à la mise en œuvre de cette stratégie commerciale dans le respect de l'intérêt social (voir *supra*).

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 2022 ou, en son absence, aux rémunérations ou aux pratiques existantes antérieurement au sein de la Société.

Toutefois, en cas de circonstances exceptionnelles, le Conseil d'administration pourra exceptionnellement déroger 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. Conformément à l'ordonnance du 27 novembre 2019, l'adaptation de la politique de rémunération à des circonstances exceptionnelles serait décidée par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des rémunérations. En effet, certaines circonstances exceptionnelles, telles que le remplacement imprévu du dirigeant, pourraient rendre nécessaire la dissociation des fonctions et 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 rémunérations. Il est précisé que le Président-Directeur Général ne participe pas aux délibérations et au vote sur ces questions.

Pour rappel, par décision en date du 20 mai 2019, le Conseil d'administration a décidé le cumul des fonctions de Président et

de Directeur général qui étaient jusqu'à cette date dissociées, décision qui a été maintenue par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 26 juin 2020.

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 rémunérations veille à l'équilibre et à la cohérence des rémunérations afin que celles-ci correspondent à l'intérêt général 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 réglementation applicable ;

Le Conseil d'administration et le Comité des rémunérations respectent le principe de **comparabilité** (benchmark). 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 sont prises en compte par le Comité des rémunérations et le Conseil d'administration. Pour ce faire, les principes de la politique conduite en matière d'emploi au sein de la Société sont régulièrement présentés par le Président-Directeur Général. Les administrateurs sont ainsi en mesure de vérifier la cohérence entre la rémunération du dirigeant mandataire social et les conditions de rémunération et d'emploi des salariés de LYSOGENE.

13.1.2 Politique de rémunération du Président-Directeur Général et de tout autre dirigeant mandataire social exécutif

La structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs est revue chaque année par le Conseil d'administration qui, sur les recommandations du Comité des rémunérations, en fixe les différents éléments.

Par ailleurs, dans l'hypothèse de la nomination d'un ou plusieurs nouveaux Président, Directeur général ou Directeurs généraux délégués, les principes exposés ci-dessus seraient applicables pour la détermination de leur rémunération, étant précisé que le montant pourrait être adapté en fonction du profil, de l'expérience ou encore du niveau de responsabilité du nouveau dirigeant mandataire social exécutif.

a) Rémunération fixe

La rémunération fixe annuelle du Président-Directeur Général est déterminée par le Conseil d'administration sur les recommandations du Comité des rémunérations.

Le Conseil d'administration en date du 30 mars 2022, sur recommandation du Comité des rémunérations, s'est prononcé en faveur d'une rémunération inchangée au titre de l'exercice 2022 comparé à l'exercice 2021.

Cette rémunération sera proposée à l'Assemblée générale des actionnaires.

b) Rémunération variable

La rémunération variable vise à associer les dirigeants mandataires sociaux exécutifs à la performance court terme de la Société. Les règles de fixation de cette rémunération sont par ailleurs cohérentes avec la stratégie de l'entreprise. Les modalités de la rémunération variable annuelle sont intelligibles pour l'actionnaire et donnent lieu chaque année à une information claire et exhaustive.

Les indicateurs pris en compte pour la détermination de la part variable et le niveau des objectifs à atteindre sont définis chaque année par le Conseil d'administration, sur recommandations du Comité des rémunérations, au début de la période de référence à laquelle ils s'appliquent.

La rémunération variable annuelle cible du Président-Directeur Général est soumise à des critères de performance dont l'objectif est fixé chaque année.

Les critères de performance retenus pour la détermination de la rémunération variable sont élaborés sur un plan d'objectifs précis basés sur des critères quantitatifs et qualitatifs. Ces objectifs sont en particulier assis sur le développement des candidats médicaments de la Société, la progression des études cliniques ainsi que sur la stratégie commerciale et la visibilité financière de la Société.

Les objectifs ainsi définis pour le mandataire social dirigeant au titre de la part variable annuelle de sa rémunération au titre de son mandat sont également applicables aux salariés de la Société membres de l'équipe de direction.

Le niveau d'objectif fixé pour chacun des critères est une information stratégique et économiquement sensible qui ne peut être rendue publique.

Dans l'hypothèse de la nomination d'un nouveau dirigeant mandataire social exécutif, ces mêmes principes s'appliqueront, étant précisé qu'en cas de nomination intervenant au cours du second semestre d'un exercice, l'appréciation de la performance s'effectuera de manière discrétionnaire par le Conseil d'administration.

Dans le cadre de la détermination de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs, le Conseil d'administration lors de sa réunion en date du 30 mars 2021 a arrêté les indicateurs de performance financière, leurs objectifs et leur pondération pour 2021 et, lors de sa réunion en date du 30 mars 2022, ceux pour 2022.

Il est précisé que le versement de toute rémunération variable des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne pourra être réalisé que sous réserve de l'approbation par les actionnaires des éléments composant la rémunération et les avantages de toute nature du dirigeant mandataire social exécutif visé, versés au cours de l'exercice écoulé ou attribués au titre dudit exercice (vote *ex post*).

c) Rémunération à long terme

Le Conseil d'administration considère que les mécanismes de rémunération en actions, qui bénéficient également à l'ensemble des salariés de la Société, sont particulièrement adaptés à la fonction du dirigeant mandataire social étant donné sa capacité à contribuer directement à la performance long terme de la Société de manière alignée avec les intérêts des actionnaires.

Dans cette optique, il est proposé à l'Assemblée générale des actionnaires de donner autorisation au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions et/ou de procéder à l'attribution gratuite d'actions aux salariés et au dirigeant mandataire social de la Société dans un objectif de motivation et de fidélisation.

La politique de rémunération long terme mise en place pour le dirigeant mandataire social est principalement basée sur l'attribution d'actions gratuites dont l'attribution définitive est soumise à la constatation par le Conseil, sur recommandations du Comité de rémunérations, et, le cas échéant, de la satisfaction de conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution et alignées sur les critères de performance dont l'objectif est fixé chaque année. Le Conseil, peut, le cas échéant, décider que certaines conditions de performance ne concernent qu'une partie de l'attribution dont bénéficie le dirigeant mandataire social, dans le respect des principes exposés par le Code Middledex.

Concernant l'attribution gratuite d'actions, pour déterminer dans quelle mesure il a été satisfait aux critères de performance prévus en la matière, le Conseil a fixé des critères dont l'atteinte doit être constatée par ce dernier.



Les périodes d'acquisition et, le cas échéant, de conservation des actions applicables après l'acquisition définitive, sont définies par le Conseil d'administration au moment de l'attribution, conformément à l'autorisation de l'Assemblée générale.

L'attribution définitive des actions gratuites est, en outre, subordonnée à la présence du bénéficiaire durant la période d'acquisition, sauf décision expresse du Conseil d'administration d'y déroger.

La rémunération en actions est conforme à l'intérêt social de la Société, contribue à sa pérennité et s'inscrit dans la stratégie commerciale de la Société.

Le Conseil d'administration impose au dirigeant mandataire social, conformément à la loi, de conserver au nominatif jusqu'à la fin de son mandat social la totalité des actions qui seront effectivement acquises.

d) Rémunération exceptionnelle

Le Conseil d'administration peut décider discrétionnairement d'accorder aux dirigeants mandataires sociaux exécutifs en fonction ou nommés en cours d'exercice, une rémunération exceptionnelle dans certaines circonstances particulières et décorrélée des éléments de rémunération fixe et variable, dans le respect des principes exposés par le Code Middledex. L'attribution d'une rémunération exceptionnelle doit être justifiée par la réalisation d'un événement exceptionnel, notamment la réalisation d'une opération majeure pour la Société.

Le Conseil d'administration peut en outre décider discrétionnairement d'accorder au Président du Conseil en fonction ou nommé en cours d'exercice, une rémunération exceptionnelle au titre d'un mandat ou d'une mission ponctuelle et spéciale.

Le versement des éléments de rémunération exceptionnelle qui pourraient être attribués au Président-Directeur Général au titre de l'exercice écoulé ne pourrait intervenir que suite à l'approbation par l'Assemblée générale ordinaire de ces éléments de rémunération attribués au titre dudit exercice (vote *ex post*).

e) Rémunération au titre du mandat d'administrateur (anciennement « jetons de présence »)

Le Conseil d'administration peut faire le choix d'attribuer une rémunération au titre du mandat d'administrateur et/ou au titre des fonctions de Président du Conseil, dont le montant tient compte de ses fonctions spécifiques ainsi que, le cas échéant, de son appartenance à un ou plusieurs comités spécialisés.

f) Indemnités ou avantages dus à raison de la rupture des fonctions des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Le Directeur général peut bénéficier d'une indemnité susceptible d'être due en cas de cessation de fonctions liée à une révocation. Le versement d'une indemnité de départ à un dirigeant mandataire social est soumis à la constatation par le Conseil de la satisfaction des conditions de performance fixées par le Conseil.

À ce jour, Madame Karen Aiach bénéficie, au titre d'une convention de management autorisée par le Conseil d'administration en date du 19 avril 2017 et modifiée par avenant en date du 3 juillet 2020, d'une indemnité de départ en cas de cessation de ses fonctions de Directeur général, et ce, en cas de révocation ou de non-renouvellement de son mandat. Une indemnité de départ sera alors versée au Directeur général sous réserve que les critères de performance, fixés par le Conseil d'administration au regard des recommandations formulées par le Comité des rémunérations, aient été atteints.

Le paiement de l'indemnité de départ est subordonné à un taux de réalisation des objectifs de performance déterminés par le Conseil d'administration afin de déterminer la part variable de la rémunération de l'intéressée au cours de l'exercice précédant son départ. Ainsi, si le taux de réalisation est inférieur à 50%, aucune indemnité de départ n'est due. Si le taux est égal ou supérieur à 50%, la totalité de l'indemnité de départ est payée.

Le respect de ces conditions de performance sera constaté par le Conseil d'administration avant tout paiement.

Cette indemnité en cas de révocation / de non-renouvellement du mandat social correspondra à 18 mois de sa rémunération fixe et variable. Il est précisé que le montant de cette indemnité sera calculé sur la base (i) du dernier montant mensuel de rémunération fixe perçu par Karen Aiach avant la date de révocation et (ii) de la moyenne mensuelle des rémunérations variables perçue par Karen Aiach lors de la période de douze mois précédant sa révocation.

En cas de révocation pour faute grave ou faute lourde, aucune indemnité ne sera versée par la Société à Madame Karen Aiach.

g) Avantages en nature

Les dirigeants mandataires sociaux exécutifs peuvent bénéficier d'une assurance mandataire social GSC pour perte d'emploi et d'une voiture de fonction.

Les dirigeants mandataires sociaux exécutifs peuvent se faire rembourser les frais exposés pour l'exercice de leurs fonctions.

h) Régime de retraite supplémentaire

Les dirigeants mandataires sociaux exécutifs peuvent bénéficier, le cas échéant, au titre de leur mandat d'un régime de retraite supplémentaire.

i) Assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Les dirigeants mandataires sociaux exécutifs peuvent bénéficier d'une assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

j) Contrat de travail

Aucun des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne dispose d'un contrat de travail mais ils pourraient en bénéficier le cas échéant.

13.1.3 Politique de rémunération des mandataires sociaux non-dirigeants exécutifs

La politique de rémunération mentionnée ci-après est applicable aux membres du Conseil d'administration, en ce compris le Président du Conseil d'administration.

La durée du mandat des administrateurs figure au Paragraphe 12.1.1 du présent document d'enregistrement universel.

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

Le montant global de rémunération alloué annuellement aux administrateurs de la Société (anciennement dénommé jetons de présence) 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.

Dans cette optique, il est proposé à l'Assemblée générale des actionnaires 2022 d'allouer une enveloppe de 320 000 euros à cette rémunération, jusqu'à décision contraire.

À titre informatif, pour l'exercice 2021, les modalités de répartition des rémunérations ont été arrêtées par le Conseil comme suit, sur recommandations du Comité de rémunérations, le Conseil se réservant la possibilité de les modifier si nécessaire :

En euros	Part fixe annuelle	Part fixe annuelle complémentaire pour la présidence d'un comité
Conseil d'administration	35 000	25 000 ^(*)
Comité d'audit	5 000	5 000
Comité des rémunérations	5 000	5 000
Comité stratégique	–	5 000

(*) Depuis le 20 mai 2019, et suite à la décision du Conseil d'administration de cumuler les fonctions de Présidente du Conseil et de Directrice générale, Madame Karen Aiach (PDG) a renoncé à toute rémunération complémentaire au titre du mandat de Présidente du Conseil. Le Conseil d'administration peut néanmoins faire le choix d'attribuer une rémunération au titre des fonctions de Président du Conseil, dont le montant tient compte de ses fonctions spécifiques ainsi que, le cas échéant, de son appartenance à un ou plusieurs comités spécialisés.

La Société a également fait le choix d'attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) aux mandataires sociaux non-dirigeants lors de leur prise de fonction. Lors de leur attribution, les BSA sont valorisés aux conditions de marché par un expert-évaluateur indépendant.

Autres avantages

Les mandataires sociaux non-dirigeants bénéficient d'une assurance responsabilité civile des mandataires sociaux.

Ils peuvent également bénéficier d'une rémunération exceptionnelle au titre d'une mission ponctuelle et spéciale.

Les mandataires sociaux non-dirigeants peuvent se faire rembourser les frais exposés pour l'exercice de leurs fonctions.

13.2 Informations concernant les éléments de rémunération versés ou attribués aux mandataires sociaux, visées au I de l'article L. 22-10-12 du Code de commerce

Il est précisé, concernant les informations chiffrées mentionnées ci-dessous pour la rémunération individuelle des mandataires sociaux, que seuls les éléments versés au cours de 2021 et attribués au titre de 2021 sont soumis au vote des actionnaires lors de la prochaine Assemblée générale 2022.

Les montants indiqués comme attribués dans les tableaux ci-dessous sont ceux attribués au titre de l'exercice indiqué et

ceux mentionnés comme versés sont ceux versés au cours de l'exercice considéré.

Il est précisé que la rémunération totale de chaque mandataire social respecte la politique de rémunération approuvée par l'Assemblée générale du 25 juin 2021 dans ses 6^e et 7^e résolutions.



13.2.1 Rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux

L'information est établie en se référant au Code Middenext tel qu'il a été mis à jour en septembre 2021 et validé comme code de référence par l'AMF.

Les tableaux suivants relevant de la « Position - recommandation AMF n° 2021-02 » mise à jour le 5 janvier 2022 sont présentés ci-dessous.

Tableau n° 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social :

En euros	Exercice 2021	Exercice 2020	Exercice 2019
Madame Annette CLANCY, Présidente du Conseil d'administration (mandat ayant pris fin le 20 mai 2019*)			
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	–	–	27 083
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	–	–	–
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	–	–	–
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	–	–	–
Total	–	–	27 083

(*) Démission du mandat de Présidente du Conseil d'administration le 20 mai 2019 et du mandat d'administratrice le 25 septembre 2019.

En euros	Exercice 2021	Exercice 2020	Exercice 2019
Madame Karen AIACH, Présidente du Conseil d'administration et Directrice Générale			
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	455 134	466 720	518 430
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	–	–	–
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	–	–	–
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	438 096	2 121 380	311 021
Total	893 230	2 588 100	829 451

Madame Karen Aiach s'est vu attribuer :

- 160 769 actions gratuites à la suite de la décision du Conseil d'administration en date du 19 avril 2021 (voir Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel). La valorisation de ces actions gratuites correspond au nombre

d'actions attribuées gratuitement multiplié par le cours de clôture à la date d'attribution (soit le 19 avril 2021). Ces actions gratuites sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations attribuées aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019 et les rémunérations versées à ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices. Ces rémunérations sont présentées sur une base brute avant impôts.

En euros	Exercice 2021		Exercice 2020		Exercice 2019	
	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Madame Annette CLANCY, Présidente du Conseil d'administration (mandat ayant pris fin le 20 mai 2019 *)						
Rémunération fixe	–	–	–	–	–	–
Rémunération variable annuelle	–	–	–	–	–	–
Rémunération variable pluriannuelle	–	–	–	–	–	–
Rémunération exceptionnelle	–	–	–	–	–	30 000 ⁽¹⁾
Rémunération au titre du mandat d'administrateur (ex-jetons de présence) ⁽²⁾	–	–	–	–	27 083	27 083
Avantages en nature	–	–	–	–	–	–
Total	–	–	–	–	27 083	57 083

(*) Démission du mandat de Présidente du Conseil d'administration le 20 mai 2019 et du mandat d'administratrice le 25 septembre 2019.

En euros	Exercice 2021		Exercice 2020		Exercice 2019	
	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Madame Karen AIACH, Présidente du Conseil d'administration et Directrice Générale ⁽³⁾						
Rémunération fixe	324 480	324 480	320 000	320 000	320 000	320 000
Rémunération variable annuelle	117 178 ⁽⁴⁾	133 445	133 445 ⁽⁵⁾	160 000	160 000 ⁽⁶⁾	124 000
Rémunération variable pluriannuelle	–	–	–	–	–	–
Rémunération exceptionnelle	–	–	–	25 155	25 155 ⁽⁷⁾	150 000
Rémunération au titre du mandat d'administrateur (ex-jetons de présence)	–	–	–	–	–	–
Avantages en nature ⁽⁸⁾	13 476	13 476	13 275	13 275	13 275	13 275
Total	455 134	471 401	466 720	518 430	518 430	607 275

(1) Cette rémunération exceptionnelle a été décidée par le Conseil d'administration dans sa séance du 13 décembre 2018 pour tenir compte du rôle de Madame Annette Clancy dans la conclusion du contrat de collaboration et de licence avec SAREPTA. Cette rémunération exceptionnelle a été versée en une fois après approbation par l'Assemblée générale du 26 juin 2019.

(2) Le rapport relatif au Say on Pay concernant les rémunérations de l'exercice 2018 prévoyait une rémunération fixe pour le Président du Conseil d'administration. Il a été décidé d'attribuer cette rémunération fixe sous la forme de jetons de présence à Madame Annette Clancy. Il a également été décidé d'attribuer une rémunération exceptionnelle de 30 000 euros à la Présidente du Conseil d'administration pour la finalisation et la signature du contrat avec SAREPTA.

(3) Dans sa séance du 20 mai 2019, le Conseil d'administration a décidé à l'unanimité du cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général de la Société et de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration, en remplacement de Madame Clancy, Madame Karen Aiach qui exerce à compter du 20 mai 2019 les fonctions de Présidente-Directrice Générale pour la durée de son mandat d'administrateur. Dans sa séance du 26 juin 2020, le Conseil d'administration a décidé de maintenir le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général ainsi que de renouveler le mandat de Madame Karen Aiach en tant que Présidente-Directrice Générale pour la durée de son mandat d'administrateur. Il est précisé que, lors de la séance du 3 juillet 2019 du Conseil d'administration, Madame Karen Aiach a renoncé à la rémunération au titre de son mandat de Présidente du Conseil d'administration.

(4) Dans sa séance du 30 mars 2022, le Conseil d'administration a constaté un taux d'atteinte de 80,25 % des objectifs de la Présidente-Directrice Générale, équivalant à une rémunération variable de 117 178 euros. Cette rémunération variable a été approuvée par le Conseil d'administration du 30 mars 2022 sur recommandation du Comité des rémunérations et sera soumise à approbation par l'Assemblée générale du 24 juin 2022.

(5) Dans sa séance du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a constaté un taux d'atteinte de 93 % des objectifs de la Présidente-Directrice Générale, équivalant à une rémunération variable de 133 445 euros. Cette rémunération variable a été approuvée par le Conseil d'administration du 30 mars 2021 sur recommandation du Comité des rémunérations et par l'Assemblée générale du 25 juin 2021.

(6) Cette rémunération variable a été approuvée par le Conseil d'administration du 21 avril 2020 sur recommandation du Comité des rémunérations et par l'Assemblée générale du 26 juin 2020.

(7) Cette rémunération exceptionnelle a été décidée par le Conseil d'administration dans sa séance du 27 mars 2020 pour tenir compte du rôle de Madame Karen Aiach dans l'accélération des opérations de recrutement de patients et l'organisation des essais cliniques de LYS-SAF302. Cette rémunération exceptionnelle a été versée en une fois, en 2020 après approbation par l'Assemblée générale du 26 juin 2020.

(8) Madame Karen Aiach bénéficie d'une assurance GSC décrite à la Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel, ainsi que d'une voiture de fonction.

Tableau n°3 : Tableau sur la rémunération au titre du mandat d'administrateur (ex-jetons de présence) et les autres rémunérations attribuées et versées aux mandataires sociaux non-dirigeants

Le tableau suivant présente les rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants de la Société au cours des exercices 2021, 2020 et 2019.

Les mandataires sociaux non-dirigeants sont les membres du Conseil d'administration de la Société, à l'exception de Madame Karen Aiach – Présidente-Directrice Générale – qui est dirigeante mandataire sociale exécutive.

Le montant global de rémunération alloué annuellement aux administrateurs de la Société (anciennement dénommé jetons de présence) a été fixé à 320 000 euros par l'Assemblée générale mixte du 25 juin 2021. Le montant total effectivement versé aux administrateurs au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 215 000 euros hors autres éléments de rémunérations (par exemple les BSA attribués aux nouveaux administrateurs).

Mandataires sociaux non dirigeants	Rémunérations	Exercice 2021 – (en euros)		Exercice 2020 – (en euros)		Exercice 2019 – (en euros)	
		Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Carole DEFFEZ ⁽¹⁾	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	45 000	46 250	45 000	31 250	10 000	–
	Autres éléments (BSA)	23 674	–	–	–	–	–
	Total	68 674	46 250	45 000	31 250	10 000	–
Mathieu SIMON ⁽²⁾	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	45 000	40 000	35 000	35 000	20 417	2 917
	Total	45 000	40 000	35 000	35 000	20 417	2 917
Philippe GOUPIT ⁽³⁾	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	40 000	40 000	40 000	40 000	40 000	20 000
	Autres éléments (BSA)	23 674	–	–	–	–	–
	Total	63 674	40 000	40 000	40 000	40 000	20 000
Peter LICHTLEN ⁽⁴⁾	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	40 000	40 000	40 000	42 500	45 000	71 250
	Total	40 000	40 000	40 000	42 500	45 000	71 250
David SCHILANSKY ⁽⁵⁾	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	45 000	45 000	45 000	45 000	45 000	37 500
	Total	45 000	45 000	45 000	45 000	45 000	37 500
Annette CLANCY ⁽⁶⁾ Mandat ayant pris fin le 25 septembre 2019	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	–	–	–	–	13 333	13 333
	Total	–	–	–	–	13 333	13 333
Rafaèle TORDJMAN ⁽⁷⁾ Mandat ayant pris fin le 25 octobre 2018	Rémunération à raison du mandat d'administrateur	–	–	–	–	–	3 750
	Total	–	–	–	–	–	3 750
Total		262 348	211 250	205 000	193 750	173 750	148 750

(1) Madame Carole Deffez a été nommée administratrice indépendante le 25 septembre 2019. À ce titre, elle bénéficie d'une rémunération au titre de son mandat, calculée au *pro rata temporis*, soit 8 750 euros au titre de son mandat d'administrateur versés en février 2020 et 1 250 euros au titre de son mandat de membre du Comité des rémunérations versés en mars 2021.

Lors de sa réunion du 24 septembre 2020, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Madame Carole Deffez au titre de l'exercice 2020, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant ainsi que 10 000 euros au titre de son mandat de présidente du Comité des rémunérations. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2020 et pour 22 500 euros en janvier 2021.

Lors de sa réunion du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Madame Carole Deffez au titre de l'exercice 2021, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 10 000 euros au titre de son mandat en tant que présidente du Comité des rémunérations. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2021 et pour 22 500 euros en janvier 2022.

Madame Carole Deffez s'est vu attribuer 22 000 BSA à la suite de la décision du Conseil d'administration en date du 19 février 2021.

- (2) Monsieur Mathieu Simon a été nommé administrateur indépendant le 20 mai 2019. À ce titre, lors de sa réunion du 6 décembre 2019, le Conseil d'administration a décidé de lui attribuer 35 000 euros, sur une base de calcul au *pro rata temporis*, à hauteur de 20 417 euros. Cette rémunération a été versée pour 2 917 euros au cours de l'exercice 2019 et pour 17 500 euros en février 2020.
- Lors de sa réunion du 24 septembre 2020, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Mathieu Simon au titre de l'exercice 2020, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant. Cette rémunération a été versée pour 17 500 euros au cours de l'exercice 2020 et pour 17 500 euros en janvier 2021.
- Lors de sa réunion du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Mathieu Simon au titre de l'exercice 2021, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant ainsi que 10 000 euros au titre de son mandat de président du Comité stratégique. Cette rémunération a été versée pour 17 500 euros au cours de l'exercice 2021 et pour 22 500 euros en janvier 2022.
- (3) Lors de sa réunion du 6 décembre 2019, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Philippe Goupit au titre de l'exercice 2019, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 5 000 euros au titre de son mandat de membre du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 20 000 euros au cours de l'exercice 2019 et pour 20 000 euros en février 2020.
- Lors de sa réunion du 24 septembre 2020, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Philippe Goupit au titre de l'exercice 2020, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 5 000 euros au titre de son mandat de membre du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 20 000 euros au cours de l'exercice 2020 et pour 20 000 euros en janvier 2021.
- Lors de sa réunion du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Philippe Goupit au titre de l'exercice 2021, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 5 000 euros au titre de son mandat de membre du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 20 000 euros au cours de l'exercice 2021 et pour 20 000 euros en janvier 2022.
- Monsieur Philippe Goupit s'est vu attribuer 22 000 BSA à la suite de la décision du Conseil d'administration en date du 19 février 2021.
- (4) Lors de sa réunion du 6 décembre 2019, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Peter Lichtlen au titre de l'exercice 2019, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 10 000 euros au titre de son mandat de président du Comité des rémunérations. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2019 et pour 22 500 euros en février 2020.
- Lors de sa réunion du 24 septembre 2020, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Peter Lichtlen au titre de l'exercice 2020, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 5 000 euros au titre de son mandat de membre du Comité des rémunérations. Cette rémunération a été versée pour 20 000 euros au cours de l'exercice 2020 et pour 22 000 euros en janvier 2021.
- Lors de sa réunion du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur Peter Lichtlen au titre de l'exercice 2021, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant et 5 000 euros au titre de son mandat de membre du Comité des rémunérations. Cette rémunération a été versée pour 20 000 euros au cours de l'exercice 2021 et pour 20 000 euros en janvier 2022.
- (5) Lors de sa réunion du 6 décembre 2019, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur David Schilansky au titre de l'exercice 2019, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant ainsi que 10 000 euros au titre de son mandat en tant que président du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2019 et pour 22 500 euros en février 2020.
- Lors de sa réunion du 24 septembre 2020, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur David Schilansky au titre de l'exercice 2020, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant ainsi que 10 000 euros au titre de son mandat en tant que président du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2020 et pour 22 500 euros en janvier 2021.
- Lors de sa réunion du 30 mars 2021, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer à Monsieur David Schilansky au titre de l'exercice 2021, 35 000 euros au titre de son mandat d'administrateur indépendant ainsi que 10 000 euros au titre de son mandat en tant que président du Comité d'audit. Cette rémunération a été versée pour 22 500 euros au cours de l'exercice 2021 et pour 22 500 euros en janvier 2022.
- (6) Madame Annette Clancy, ayant démissionné de ses fonctions de président du Conseil d'administration le 20 mai 2019, elle a bénéficié de cette date jusqu'à sa démission de son mandat d'administrateur indépendant le 25 septembre 2019, conformément aux principes arrêtés par le Conseil d'administration lors de ses réunions du 30 mars 2017 et du 28 février 2018, d'une rémunération au titre de son mandat calculée au *pro rata temporis*, à hauteur de 13 333 euros, versés au cours de l'exercice 2019.
- (7) Madame Rafaële Tordjman a été nommée administrateur indépendant le 15 septembre 2017 et a démissionné le 25 octobre 2018. À ce titre, conformément aux principes arrêtés par le Conseil d'administration lors de ses réunions du 30 mars 2017 et du 28 février 2018, Madame Rafaële Tordjman a bénéficié de rémunération au titre de son mandat d'administratrice (ex-jetons de présence), sur une base de calcul au *pro rata temporis*, au titre de ses fonctions en tant qu'administratrice indépendante et Présidente du Comité des rémunérations, à hauteur de 37 500 euros au titre de l'exercice 2018. Cette rémunération a été versée à hauteur de 33 750 euros au cours de l'exercice 2018 et à hauteur de 3 750 euros en 2019.

Les bons de souscription d'actions présentés dans le tableau n°3 sont valorisés selon la norme IFRS 2 – Paiement fondé sur des actions.

Compte tenu d'une part des sommes en jeu ainsi que du risque d'investissement pris par les administrateurs concernés par les plans de bons de souscription d'actions, et, d'autre part, de la

situation financière personnelle actuelle de chacun des administrateurs bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions, le Conseil d'administration de la Société a jugé que les attributions de bons de souscription d'actions à ces administrateurs ne remettaient nullement en cause leur indépendance.

Tableau n°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du Groupe

Néant.

Tableau n°5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant.

**Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale des actionnaires durant l'exercice**

Mandataire social	Date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation au cours de clôture à la date d'attribution	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance	Conditions de présence
Karen AIACH	19/04/2021	160 769	438 096	19/04/2023	19/04/2023	Conditions arrêtées par le Conseil d'administration du 19/04/2021	Le bénéficiaire des AGA doit conserver ces titres jusqu'à la fin de son mandat
Total		160 769	438 096				

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Mandataire social	Date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles pendant l'exercice	Date de disponibilité
Karen AIACH	03/07/2019	159 498	03/07/2021
Total		159 498	

Tableau n°8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, de bons de souscription et de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise aux mandataires sociaux**Plan d'options de souscription ou d'achat d'actions**

Néant.

Plan de bons de souscription d'actions

Voir Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions et de bons de souscription d'actions consentis aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Voir Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel.

Il est rappelé qu'au 31 décembre 2021, la Société compte 23 salariés sans compter Madame Karen Aiach, mandataire social dirigeante exécutive sans contrat de travail.

Tableau n°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Voir Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel.

Tableau n°11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

	Contrat de travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus en raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités dues au titre d'une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Karen AIACH Présidente du Conseil d'administration, Directrice Générale et Administratrice		X		X	X ^{(1) (2)}			X

Début du mandat de Directrice Générale : Assemblée générale du 9 mai 2014.

Date de fin du mandat de Directrice Générale : Conseil d'administration à l'issue de l'Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2021

Début du mandat de Présidente du Conseil : Conseil d'administration du 20 mai 2019.

Date de fin du mandat de Présidente du Conseil : Conseil d'administration à l'issue de l'Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2021.

(1) La Société a souscrit une assurance GSC au profit de Madame Karen Aiach (Cf. Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel).

(2) Par ailleurs, une convention de management approuvée par le Conseil d'administration en date du 19 avril 2017 a également été conclue avec Madame Karen Aiach. Ce contrat prévoit une indemnité liée à un départ contraint correspondant à 18 mois de sa rémunération fixe et variable. Les principales modalités sont décrites au Paragraphe 17.1.1 du présent document d'enregistrement universel.

Une assurances responsabilité civile des mandataires sociaux et dirigeants a été souscrite par la Société (Cf. Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel).

13.2.2 Sommes provisionnées 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, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux.

13.2.3 Éléments de rémunération et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

La Société a souscrit une assurance Garantie Sociale des Chefs et dirigeants d'entreprise au profit de Karen Aiach (Cf. Section 3.7 du présent document d'enregistrement universel).

Par ailleurs, Karen Aiach bénéficie d'une indemnité liée à un départ contraint correspondant à 18 mois de sa rémunération fixe et variable. Les principales modalités sont décrites au Paragraphe 13.1.2 – point f) du présent document d'enregistrement universel.

13.2.4 Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant.

13.2.5 Ratios d'équité avec les rémunérations brutes moyennes et médianes des salariés de la Société

La présentation qui suit a été réalisée conformément aux termes de la loi n° 2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, dite loi Pacte, et à l'article L. 22-10-9 I 6° et 7° du Code de commerce, dans un souci de mise en conformité immédiate aux nouvelles exigences de transparence en matière de rémunération des dirigeants.

Les ratios ci-dessous ont été calculés sur la base des rémunérations brutes fixes et variables attribuées au cours des exercices mentionnés ainsi que des actions gratuites attribuées au cours des mêmes périodes.

Ratios d'équité	2021	2020	2019	2018	2017
Karen AIACH - Présidente-Directrice Générale					
Ratio sur rémunération moyenne	6	16	5		
Ratio sur rémunération médiane	9	27	10		
Karen AIACH - Directrice Générale					
Ratio sur rémunération moyenne				7	4
Ratio sur rémunération médiane				13	12

Rémunération annuelle en euros	2021	2020	2019	2018	2017
Karen AIACH - Présidente-Directrice Générale	893 230	2 588 100	829 451		
Rémunération moyenne des salariés (ETP)	144 474	157 601	164 359		
Rémunération médiane des salariés (ETP)	137 594	94 214	82 332		
Karen AIACH - Directrice Générale				1 094 551	945 023
Rémunération moyenne des salariés (ETP)				146 258	220 163
Rémunération médiane des salariés (ETP)				84 376	81 092

**Éléments d'explications de la variation des rémunérations et des ratios :**

En 2015, la Société est en phase de développement et de recrutement. Aucune action gratuite n'est attribuée au cours de l'exercice ni à Madame Karen Aiach ni aux salariés. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 6 ETP.

En 2016, le Conseil d'administration a attribué 282 805 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 7,90 euros soit un total de 2 234 160 euros. Un total de 235 564 actions gratuites a également été attribué aux salariés du Comité exécutif pour un montant total de 1 860 956 euros dont 1 480 334 euros d'actions gratuites pour la Directrice des affaires médicales. Le niveau des rémunérations de l'exercice s'explique principalement par la valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice, soit 7,90 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 9 ETP.

En 2017, le Conseil d'administration a attribué 96 526 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 4,68 euros soit un total de 451 741,68 euros. Un total de 271 576 actions gratuites a également été attribué aux salariés pour un montant total de 1 270 976 euros. Le niveau des rémunérations de l'exercice s'explique principalement par la valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice, soit 4,68 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 13 ETP.

En 2018, le Conseil d'administration a attribué 320 267 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 1,55 euro soit un total de 497 535 euros. Par ailleurs, Madame

Karen Aiach s'est vu attribuer une prime exceptionnelle de 154 000 euros par le Conseil d'administration pour la signature du contrat de collaboration et de licence avec SARPETA. Un total de 66 792 actions gratuites a également été attribué aux salariés pour un montant total de 103 761 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 10 ETP.

En 2019, le Conseil d'administration a attribué 159 498 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 1,95 euro soit un total de 311 021 euros. Un total de 349 659 actions gratuites a également été attribué aux salariés pour un montant total de 548 965 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 17 ETP.

En 2020, le Conseil d'administration a attribué 445 668 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 4,76 euros soit un total de 2 121 380 euros. Un total de 202 001 actions gratuites a également été attribué aux salariés pour un montant total de 919 651 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 22 ETP.

En 2021, le Conseil d'administration a attribué 160 769 actions gratuites à Madame Karen Aiach. Ces actions sont valorisées à 2,725 euros soit un total de 438 096 euros. Un total de 241 211 actions gratuites a également été attribué aux salariés présents dans les effectifs de la Société au 31 décembre 2021 pour un montant total de 657 300 euros. Nombre de salariés en équivalent temps plein : 21 ETP.

Évolution des performances de la Société :

Conformément à l'article L. 25-10-9 I. 7° du Code de commerce, le tableau ci-après présente les performances de la Société et rappelle la rémunération moyenne versée aux salariés de la Société au cours des cinq derniers exercices, déterminée sur la base des mêmes éléments de calcul que pour les tableaux précédents. Compte tenu de l'activité de la Société et du stade

de développement de ses candidats médicaments, la trésorerie disponible et les effectifs à la date de clôture de chaque exercice, qui sont les seuls indicateurs permettant de constater l'évolution des performances de la Société au cours des cinq derniers exercices, sont présentés ci-dessous en application du même article.

Évolution des performances de la Société	2021	2020	2019	2018	2017
Trésorerie à la clôture (en milliers d'euros)	12 336	18 780	26 510	24 952	14 089
Effectifs en ETP	21	22	17	10	13
Rémunération moyenne des salariés (en euros)	134 644	157 601	164 359	146 258	220 163

13.3 Éléments de rémunération versés au cours ou attribués au titre de l'exercice 2021

Conformément à l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, l'Assemblée générale statue sur les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés au cours ou attribués au titre de l'exercice antérieur pour le Président du Conseil d'administration et le Directeur général. Les éléments de

rémunération variables ou exceptionnels attribués au titre de l'exercice écoulé ne peuvent être versés qu'après approbation, par l'Assemblée générale, des éléments de rémunération de la personne concernée (vote *ex post*).

Il sera ainsi proposé à l'Assemblée générale 2022 de statuer sur les éléments de rémunération versés au cours ou attribués au

titre de l'exercice 2021 à Madame Karen Aiach Présidente-Directrice Générale, tels qu'exposés ci-dessous.

Les éléments de rémunération de Madame Karen Aiach pour l'exercice 2021 ont fait l'objet d'une approbation par le Conseil d'administration au cours des réunions en date du 3 juillet 2019, 19 avril 2021 et 30 mars 2022.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 30 mars 2022, a par ailleurs approuvé la rémunération variable attribuée à Karen Aiach au titre de l'exercice 2021 au vu du degré d'atteinte des objectifs fixés, sur la recommandation du Comité des rémunérations.

Au titre de l'exercice 2021, Madame Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale, s'est vu attribuer :

- une rémunération fixe d'un montant total de 324 480 euros (montant attribué au titre de l'exercice 2021 et versé au cours du même exercice);
- une rémunération variable d'un montant total de 117 178 euros (montant attribué au titre de l'exercice 2021, à verser en 2022 sous condition du vote favorable de l'Assemblée générale).

Au cours de l'exercice 2021, il a été versé à Madame Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale, après approbation de l'Assemblée générale du 25 juin 2021 dans ses 4^e à 6^e résolutions :

- une rémunération variable d'un montant total de 133 445 euros (montant attribué au titre de l'exercice 2020, approuvé par l'Assemblée générale du 25 juin 2021 dans ses 4^e à 6^e résolutions);

Elle a bénéficié d'avantages en nature pour un montant total de 13 476 euros (correspondant à la valorisation comptable d'une assurance GSC).

Le Conseil d'administration en date du 19 avril 2021 lui a attribué gratuitement 160 769 actions gratuites valorisées à 438 096 euros. Par ailleurs, 159 498 actions attribuées gratuitement à Madame Karen Aiach par le Conseil d'administration en 2019 ont été acquises au 3 juillet 2021, et ne sont pas soumises à une période de conservation. Elle n'a pas conclu de contrat de travail avec la Société.

[Page laissée intentionnellement vide]

Fonctionnement des organes d'administration et de direction



14.1	Direction de la Société	122
14.2	Contrats liant les membres des organes d'administration et de direction et la Société	122
14.3	Informations sur les Comités spécialisés	122
14.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	127
14.5	Informations sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques	129



14.1 Direction de la Société

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

Par décision en date du 20 mai 2019, le Conseil d'administration a décidé le cumul des fonctions de Président et de Directeur général. Depuis cette date, Madame Karen Aiach préside le Conseil d'administration et représente la Société à l'égard des tiers en qualité de Directrice Générale. Lors de sa réunion du 26 juin 2020, le Conseil d'administration a décidé de maintenir ce cumul de fonctions.

Le Président du Conseil d'administration est nommé pour une durée qui ne peut excéder la durée de son mandat d'administrateur.

La composition détaillée du Conseil d'administration figure au Paragraphe 12.1.1 du présent document d'enregistrement universel. Les mandats des membres du Conseil d'administration sont d'une durée de deux (2) ans.

Les mandats de l'ensemble des administrateurs ont été renouvelés lors de l'Assemblée générale 2020, ils arriveront à échéance lors de l'Assemblée générale 2022.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 11 fois. Le taux de présence moyen des administrateurs a été de 100%.

Au cours de l'exercice 2021, le Conseil d'administration a notamment évoqué les sujets suivants :

- en matière financière : arrêté des comptes annuels et semestriels, approbation du budget 2021, contrat de liquidité, accords de financement, plan de trésorerie ;
- en matière de rémunérations : examen de la rémunération du Président-Directeur Général, attributions gratuites d'actions, de stock-options et de BSA aux salariés et mandataires sociaux, détermination de conditions de performance dans le cadre de plans d'attribution gratuite d'actions, revue des objectifs 2021, réflexion sur les objectifs pour 2022, répartition de la rémunération des administrateurs ;
- en matière de stratégie : accords de licence et partenariats stratégiques, négociations commerciales, revue de la stratégie réglementaire et commerciale ;
- en matière d'activité : revue des programmes de développement de produits, point sur les activités de business développement ;
- en matière de gouvernance : choix du mode d'organisation de la direction de la Société, point sur la composition du Conseil et des Comités notamment au regard des règles de diversité, point sur les plans de succession des principaux cadres, revue des conflits d'intérêts connus, mise à jour du règlement intérieur, autoévaluation du Conseil.

14.2 Contrats liant les membres des organes d'administration et de direction et la Société

La Société est liée à certains de ses mandataires sociaux par des contrats qui sont décrits à la Section 17.1 du présent document d'enregistrement universel.

14.3 Informations sur les Comités spécialisés

Lors de sa réunion en date du 21 janvier 2015, le Conseil d'administration a décidé d'instaurer deux Comités spécialisés en vue d'assister le Conseil d'administration dans ses travaux. Le rôle et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et du Comité des rémunérations ont été modifiés à l'occasion du Conseil d'administration du 23 novembre 2016.

Lors de sa réunion en date du 19 février 2021, le Conseil d'administration a décidé d'instaurer un Comité stratégique en remplacement du sous-comité stratégique.

Chaque Comité a un rôle d'étude, d'analyse et de conseil sur certaines délibérations du Conseil relevant de sa compétence. Il a également pour rôle d'étudier les sujets et/ou projets que le Conseil ou son Président renvoie à son examen. Il n'a pas de pouvoir de décision. Il émet, dans son domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon le cas. Il a un pouvoir consultatif et agit sous l'autorité du Conseil d'administration dont il est l'émanation et à qui il rend compte.



14.3.1 Comité d'audit

14.3.1.1 Missions – Attributions

Le Comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration dans sa mission de contrôle permanent de la gestion de la Société telle que prévue par la loi et les statuts de la Société.

Sans préjudice des compétences du Conseil d'administration, le Comité d'audit est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'élaboration de l'information financière;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques;
- des services autres que la certification des comptes réalisés par les Commissaires aux comptes, et de leur approbation;
- du contrôle légal par les Commissaires aux comptes des comptes annuels, des comptes en normes IFRS; et
- de l'indépendance des Commissaires aux comptes, et doit notamment s'assurer chaque année du montant de la rémunération versée aux Commissaires aux comptes.

En outre, le Comité d'audit doit aussi émettre une recommandation sur les Commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée générale et revoir leurs conditions de rémunération.

Il a également pour rôle d'étudier les sujets et/ou projets que le Conseil ou son Président renvoie à son examen. Il n'a pas de pouvoir de décision. Il émet, dans son domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon le cas. Il a un pouvoir consultatif et agit sous l'autorité du Conseil d'administration dont il est l'émanation et à qui il rend compte. De même, le Comité d'audit pourra se saisir de toute question et formuler tous avis.

Dans ce cadre, le Comité d'audit peut recourir à des experts extérieurs, aux frais de la Société, après demande approuvée par le Président du Conseil d'administration et le Directeur général, et à charge d'en rendre compte au Conseil d'administration.

Le Comité d'audit pourra examiner les états financiers annuels de la Société tels qu'ils seront présentés au Conseil d'administration, entendre les Commissaires aux comptes, le Directeur financier, et recevoir communication de ses travaux d'analyses et de ses conclusions.

14.3.1.2 Composition – Rémunération

Le Comité d'audit est composé d'au moins deux (2) membres. Les membres du Comité d'audit sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière, comptable et de contrôle des comptes.

Le Président du Comité d'audit est nommé par le Conseil d'administration pour la durée de son mandat de membre du Comité, dans la mesure du possible parmi les administrateurs indépendants.

La durée des mandats des membres du Comité d'audit ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du Comité d'audit est renouvelable sans limitation. Les membres du Comité d'audit peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'administration.

Les membres du Comité d'audit ne perçoivent aucune rémunération autre que leur rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence). Leurs fonctions au sein du Comité d'audit peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition de ladite rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence).

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

Les dispositions prévues par le Règlement Intérieur du Conseil d'administration concernant les obligations de discrétion, de réserve, de secret professionnel ainsi que celles relatives au conflit d'intérêts sont applicables aux membres du Comité d'audit.

Au jour de l'établissement du présent document d'enregistrement universel, les membres du Comité d'audit sont :

Monsieur David Schilansky (Président du Comité d'audit – administrateur indépendant); et

Monsieur Philippe Goupit (administrateur indépendant).

- Monsieur David Schilansky a été désigné lors du Conseil d'administration du 23 novembre 2016 et nommé Président du Comité d'audit lors du Conseil d'administration du 10 mars 2017.

Monsieur Philippe Goupit a été désigné lors du Conseil d'administration du 25 octobre 2018.

14.3.1.3 Modalités de fonctionnement

Le Comité d'audit se réunit quand le Président du Comité d'audit ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant l'arrêté des comptes. Le Comité d'audit est convoqué par tout moyen dans un délai raisonnable

avant la réunion, par le Président du Comité d'audit ou du Conseil d'administration, le Directeur général ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité d'audit se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se tenir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration tel que modifié le 30 mars 2021.

Les recommandations sont prises à la majorité des membres participants ou représentés, la voix du Président étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité d'audit.

Le Président du Comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activités du Comité d'audit au Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Si au cours de ses travaux, le Comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le

Président du Comité d'audit en alerte sans délai le Président du Conseil d'administration.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le Comité d'audit de la Société s'est réuni 2 fois. Le taux de présence moyen des administrateurs a été de 100 %.

Au cours de l'exercice 2021, le Comité d'audit a notamment évoqué les sujets suivants :

- suivi du processus d'élaboration financière : rapport semestriel, rapport annuel, document d'enregistrement universel;
- revue de points fiscaux et juridiques spécifiques;
- suivi du contrôle légal des comptes et des travaux et rapports des Commissaires aux comptes;
- revue du budget 2021 et du plan triennal 2021 à 2023;
- revue des stratégies de gestion de la trésorerie.

14.3.2 Comité des rémunérations

14.3.2.1 Missions – Attributions

Le Comité des rémunérations est notamment chargé de :

- formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant la nomination, notamment dans la recherche d'un équilibre souhaitable de la représentation des hommes et des femmes au sein du Conseil d'administration, la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants et des mandataires sociaux de la Société, les attributions gratuites d'actions, de bons de souscription d'actions, d'options de souscription ou d'achat d'actions, au profit des salariés, dirigeants, consultants ou autre collaborateur de la Société et, le cas échéant, de ses filiales, conformément aux dispositions légales;
- procéder à la définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires

sociaux et en contrôler l'application, dans le respect de la politique de rémunération votée par l'Assemblée générale ;

- proposer une politique générale d'attribution d'actions gratuites ou de performance, d'options de souscription ou d'achat d'actions et d'en fixer la périodicité selon les catégories de bénéficiaires;
- examiner le système de répartition de la rémunération (anciennement jetons de présence) entre les membres du Conseil d'administration;
- donner son avis à la Direction générale sur la rémunération des principaux cadres dirigeants; et
- débattre de la qualification d'administrateur indépendant de chaque administrateur lors de sa nomination puis de l'exercice de son mandat le cas échéant et chaque année au moment de la rédaction et de l'approbation du rapport sur le gouvernement d'entreprise.

14.3.2.2 Composition – Rémunération

Le Comité des rémunérations est composé de deux (2) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. L'ensemble des membres du Comité des rémunérations doivent être choisis parmi les membres du Conseil d'administration de la Société.

Le Président du Comité des rémunérations est désigné par les membres du Comité des rémunérations pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité des rémunérations ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du Comité des rémunérations est renouvelable sans limitation. Les membres du Comité des rémunérations peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'administration.

Le Comité des rémunérations peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et à ses travaux.

Les membres du Comité des rémunérations ne perçoivent aucune rémunération autre que leur rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence). Leurs fonctions au sein du Comité des rémunérations peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition de ladite rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence).

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.



Les dispositions prévues par le Règlement Intérieur du Conseil d'administration concernant les obligations de discrétion, de réserve, de secret professionnel ainsi que celles relatives au conflit d'intérêts sont applicables aux membres du Comité des rémunérations.

Au jour de l'établissement du présent document d'enregistrement universel, les membres du Comité des rémunérations sont :

- Madame Carole Deffez (Présidente du Comité des rémunérations – administratrice indépendante); et

14.3.2.3 Modalités de fonctionnement

Le Comité des rémunérations se réunit quand le Président du Comité des rémunérations ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant l'arrêté des comptes. Le Comité des rémunérations est convoqué par tout moyen dans un délai raisonnable avant la réunion, par le Président du Comité des rémunérations ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité des rémunérations se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration tel que modifié le 30 mars 2021.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants ou représentés, la voix du Président étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité des rémunérations.

Le Président du Comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activités du Comité des rémunérations au

- Monsieur Peter Lichtlen (administrateur indépendant).

Madame Carole Deffez a été désignée lors du Conseil d'administration du 25 septembre 2019 et nommée comme Présidente du Comité des rémunérations lors du Conseil d'administration du 6 décembre 2019 en remplacement de Monsieur Peter Lichtlen.

Monsieur Peter Lichtlen a été désigné lors du Conseil d'administration du 22 mars 2018.

Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le Comité des rémunérations examine le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le Comité des rémunérations de la Société s'est réuni 2 fois. Le taux de présence moyen des administrateurs a été de 100 %.

Au cours de l'exercice 2021, le Comité des rémunérations a notamment évoqué les sujets suivants :

- la politique de rémunération relative aux dirigeants mandataires sociaux : Madame Karen Aiach;
- les rémunérations individuelles et l'évaluation de la performance des dirigeants mandataires sociaux et des parts variables associées;
- l'attribution d'instruments en capital aux dirigeants mandataires sociaux et à d'autres collaborateurs de l'entreprise;
- le montant de l'enveloppe de la rémunération des administrateurs (anciennement jetons de présence) et les modalités de répartition.

14.3.3 Comité stratégique

14.3.3.1 Missions – Attributions

Le Comité stratégique a pour mission d'étudier les axes et initiatives de développement stratégique de la Société.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité des rémunérations disposent des mêmes droits d'information que ceux des administrateurs décrits au Règlement Intérieur du Conseil.

14.3.3.2 Composition – Rémunération

Le Comité stratégique est composé de deux (2) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. Le Directeur administratif et financier de LYSOGENE est également membre du Comité.

Le Président du Comité stratégique est désigné par les membres du Comité stratégique pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité stratégique, par ailleurs administrateurs, ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du Comité stratégique est renouvelable sans limitation. Les membres du

Comité stratégique peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'administration.

Le Comité stratégique peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et à ses travaux.

Les membres du Comité stratégique ne perçoivent aucune rémunération autre que leur rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence). Leurs fonctions au sein du Comité stratégique peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition de ladite rémunération au titre de leur mandat d'administrateur (anciennement jetons de présence).



En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

Au jour de l'établissement du présent document d'enregistrement universel, les membres du Comité stratégique sont :

- Monsieur Mathieu Simon (Président du Comité stratégique – administrateur indépendant);

- Madame Karen Aiach (Présidente-Directrice Générale); et
- Monsieur Stéphane Durant des Aulnois (Directeur administratif et financier)

Monsieur Mathieu Simon a été désigné et nommé comme Président du Comité stratégique lors du Conseil d'administration du 19 février 2021.

Madame Karen Aiach et Monsieur Stéphane Durant des Aulnois ont été désignés lors du Conseil d'administration du 19 février 2021.

14.3.3.3 Modalités de fonctionnement

Le Comité stratégique se réunit quand le Président du Comité stratégique ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an. Le Comité stratégique est convoqué par tout moyen dans un délai raisonnable avant la réunion, par le Président du Comité stratégique ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité stratégique se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration tel que modifié le 30 mars 2021.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants ou représentés, la voix du Président étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité stratégique.

Le Président du Comité stratégique fait en sorte que les comptes rendus d'activités du Comité stratégique au Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le Comité stratégique de la Société s'est réuni 5 fois. Le taux de présence moyen des administrateurs a été de 100 %.

14.3.4 Censeurs

À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'est pas dotée de censeur.

Les statuts prévoient que des censeurs, dont le nombre ne peut excéder six, peuvent être nommés sur décision de l'Assemblée générale ordinaire, et du Conseil d'administration, pour une durée de trois exercices.

Dans ce cas, les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration de la Société selon les mêmes modalités de convocation que les administrateurs, et participent aux séances du Conseil d'administration de la Société avec une voix consultative, sans que leur absence puisse affecter la validité des délibérations.



14.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise publié en septembre 2016 par Middlednext (Code MiddleNext) et mis à jour en septembre 2021 dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

En vertu du Code Middlednext, trois pouvoirs sont impliqués dans la gouvernance d'entreprise :

- le pouvoir souverain, notamment exprimé lors de l'Assemblée générale des actionnaires;
- le pouvoir de surveillance, d'orientation et de contrôle : les administrateurs;
- le pouvoir exécutif : les dirigeants.

Les éléments donnés ci-dessous se situent dans une démarche descriptive des travaux déjà réalisés, par la Société. Le Conseil d'administration est composé de six membres dont l'un est Président-Directeur Général. La composition du Conseil d'administration figure au Paragraphe 12.1.1 du présent document d'enregistrement universel.

La Société dispose à ce jour de cinq administrateurs indépendants, au sens du Code Middlednext, en les personnes de Monsieur David Schilansky, Monsieur Peter Lichtlen, Monsieur Philippe Goupit, Monsieur Mathieu Simon et Madame Carole Deffez dans la mesure où ils :

- ne sont ni salariés ni mandataires sociaux dirigeants de la Société ou d'une société de son Groupe et ne l'ont pas été au cours des cinq dernières années;

- n'ont pas été au cours des deux dernières années, et n'ont pas de relations d'affaires significatives avec la Société ou son Groupe en tant que client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc. ;
- ne sont pas actionnaires de référence de la Société et ne détiennent pas un pourcentage de droit de vote significatif;
- n'ont pas de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence;
- n'ont pas été, au cours des six dernières années, Commissaires aux comptes de la Société.

Le Règlement Intérieur du Conseil d'administration fixe les principes qui guident sa composition. Ce document a été adopté par le Conseil d'administration en date du 23 novembre 2016, puis modifié, notamment le 30 mars 2021. Le Règlement Intérieur du Conseil d'administration complète les dispositions législatives et réglementaires, dans le respect du Code de commerce et du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext.

Il est précisé que le Conseil d'administration a pris connaissance des points de vigilance du Code Middlednext et les revoit régulièrement. Il les a revus pour la dernière fois lors de sa séance du 30 mars 2022.

Afin de se conformer aux dispositions du Code Middlednext et disposer des meilleures pratiques de gouvernance, le Conseil d'administration a décidé, de :

- réaliser une évaluation indépendante de son fonctionnement; et
- élaborer un plan de succession concernant les mandataires sociaux et les cadres supérieurs de la Société.



À la date du présent document, les pratiques de la Société sont conformes aux recommandations du Code Middlenext à savoir :

Recommandation du Code Middlenext	Adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée
● Le pouvoir de surveillance			
Ce Code n'a pas vocation à émettre des recommandations destinées aux actionnaires			
● Le pouvoir de surveillance			
R1 Déontologie des membres du Conseil	X		
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 (Note 1)		X	
R6 Organisation des réunions du Conseil et des Comités (Note 2)	X		
R7 Mise en place de Comités	X		
R8 Mise en place d'un Comité RSE (Note 3)	X		
R9 Mise en place d'un Règlement Intérieur du Conseil (Note 4)	X		
R10 Choix de chaque administrateur	X		
R11 Durée des mandats des membres du Conseil (Note 5)	X		
R12 Rémunération de l'administrateur	X		
R13 Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil	X		
R14 Relation avec les actionnaires	X		
● Le pouvoir exécutif			
R15 Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise (Note 6)		X	
R16 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 Préparation de la succession des dirigeants (Note 7)		X	
R18 Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R19 Indemnités de départ	X		
R20 Régimes de retraites supplémentaires (Note 8)		X	
R21 Stock-options et attribution gratuite d'actions (Note 9)	X		
R22 Revue des points de vigilance	X		

Note 1 : Les administrateurs ont débattu du plan de formation qui serait le plus adapté compte tenu de la taille et des moyens de la Société lors de la réunion du Conseil d'administration du 30 mars 2022. À la date du présent document d'enregistrement universel, les contours exacts de ce plan de formation n'ont pas été définitivement arrêtés.

Note 2 : Les administrateurs indépendants échangent entre eux de manière régulière et informelle, hors la présence du dirigeant mandataire social.

Note 3 : Compte tenu de la taille de la Société, les administrateurs ont convenu que le Conseil d'administration se réunirait annuellement en formation de Comité RSE.

Note 4 : Le présent document d'enregistrement universel reprenant des parties substantielles du règlement intérieur tel qu'adopté par la Société, vaut publication sur le site internet.

Note 5 : À la date du présent document d'enregistrement universel, le renouvellement des administrateurs n'est pas échelonné, le choix ayant été fait d'une durée de mandat de deux années.

Note 6 : Les administrateurs ont amorcé les travaux relatifs à la préparation d'une politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise lors de la réunion du Conseil du 30 mars 2022. À la date du présent document d'enregistrement universel, ces travaux n'étaient pas finalisés.

Note 7 : Ce sujet est actuellement à l'étude au sein du Conseil d'administration qui n'a pour le moment arrêté aucun plan de succession des dirigeants.

Note 8 : Bien qu'actuellement aucun régime de retraite supplémentaire ne soit mis en place, la recommandation R17 visant à plus de transparence à l'égard des actionnaires serait suivie le cas échéant si la Société venait à adopter un tel régime.

Note 9 : Les actions gratuites attribuées au titre des exercices 2017 et 2018 ne prévoyaient pas de conditions de performance. Compte tenu de la volonté du Conseil d'administration de favoriser l'actionariat salarié de la Société, le Conseil d'administration avait décidé de ne pas soumettre les attributions d'actions gratuites à des conditions de performance. Pour permettre d'intéresser au mieux les dirigeants de la Société, le Conseil, au titre de l'exercice 2019, a décidé de soumettre les attributions d'actions gratuites aux dirigeants à des conditions de performance. Les actions gratuites attribuées au titre de l'exercice 2020 et 2021 à des dirigeants sont soumises à des conditions de performance.

14.5 Informations sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques

Pour la rédaction de cette partie de son rapport, la Société s'est appuyée sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence

sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010 (le Guide de l'AMF).

14.5.1 Principes généraux de gestion des risques

14.5.1.1 Définition

LYSOGENE poursuit la formalisation de sa démarche de gestion des risques.

Cette démarche vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risques pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise

et à définir les moyens permettant de gérer ces risques et de les maintenir ou de les ramener à un niveau acceptable pour la Société. Elle a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités de la Société.

14.5.1.2 Les objectifs de la gestion des risques

LYSOGENE adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'AMF, selon laquelle la gestion des risques est un levier de management de la Société qui contribue à :

- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société;

- sécuriser la prise de décision et les processus de la Société pour favoriser l'atteinte des objectifs;
- 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.

14.5.1.3 Composantes du dispositif de gestion des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sont présentés dans le Chapitre 3 du présent document d'enregistrement universel.

À ce jour, la Société a recensé 4 grandes familles de risques :

- risques liés aux activités de la Société;
- risques liés à l'environnement réglementaire dans lequel intervient la Société;

- risques financiers;
- risques liés à l'organisation, à la structure et à la gouvernance de la Société.

Un risque spécifique lié à l'épidémie de COVID-19 a été ajouté compte tenu de son niveau élevé de criticité.

14.5.2 Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risques pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser. Historiquement, la Société a élaboré et développé un dispositif de contrôle interne depuis l'origine de la Société, alors que la formalisation de la démarche de gestion des risques est plus récente. La Société s'engage maintenant dans une démarche d'articulation des deux dispositifs, qui vise

notamment à identifier les modalités de contrôles dont doivent faire l'objet les processus clés de l'entreprise susceptibles d'être affectés par des risques analysés comme « majeurs ».

Dans cette optique, une démarche de cartographie de l'ensemble des risques de la Société a été réalisée en 2020 par la Direction. Cette cartographie a été présentée et validée par le Comité d'audit et le Conseil d'administration du 17 décembre 2020. Elle sera mise à jour annuellement par la Société et fera l'objet d'une revue par le Conseil d'Administration. Certains risques identifiés comme prioritaires font l'objet d'une attention toute particulière de la Société et d'un suivi régulier du Conseil d'administration.



14.5.3 Principes généraux de contrôle interne

14.5.3.1 Définition

LYSOGENE adopte la définition du contrôle interne proposée par le Guide de l'AMF, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la Direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

- d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

La Société a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

14.5.3.2 Les composantes du contrôle interne

Organisation du système de validation

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre. Depuis le premier semestre 2017, la Société est dotée d'un système d'Assurance Qualité. En 2019, la Société a engagé une responsable des activités réglementaires et de l'assurance qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures, des modes opératoires, des notices et des

formulaire. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

Les procédures relatives aux processus opérationnels

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :

- Manufacturing ;
- Préclinique ;
- Clinique.

Les procédures relatives à l'information financière

La Société a mis en place l'organisation suivante pour limiter les risques en matière de gestion financière :

- la Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel de la Direction financière ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du Comité d'audit ;
- la Société maintient une séparation entre la production, faite en externe, et la supervision des états financiers et fait intervenir des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes comme la valorisation des BSA ou des actions gratuites ;
- un expert indépendant intervient pour préparer les états financiers en normes IFRS ;
- la gestion de la paie en France est sous-traitée à un cabinet spécialisé indépendant.

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la Société est défini par la Direction financière, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux comptes puis présenté au Comité d'audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

Un budget détaillé est préparé par la Direction financière et validé par la Direction générale. Ce budget est présenté au Conseil d'administration. À la fin de chaque semestre, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes en normes françaises et internationales (IFRS).

Des revues budgétaires organisées périodiquement avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses.

Organisation du département comptable et financier

La fonction financière est gérée en interne par le Directeur financier. La fonction comptable est assurée avec l'assistance d'un expert-comptable. La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour

l'évaluation de postes comptables complexes (évaluation des BSA/AGA) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à un expert-comptable. Les comptes établis en normes françaises et

IFRS, produits avec l'assistance de cabinets d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit aux Commissaires aux comptes de la Société.

La Direction financière reporte directement au Président-Directeur Général (voir organigramme présenté en Section 5.3 du présent document d'enregistrement universel).

Délégation de pouvoirs et contrôle des paiements

Il n'y a pas de délégations prévues pour élaborer et négocier des achats ou des prestations de services. La signature effective de la commande est réalisée par le Président-Directeur Général.

Les règlements bancaires vers l'étranger font l'objet d'une confirmation systématique du montant et de la nature de la dépense auprès du Directeur financier.

Sécurité et sauvegarde des données informatiques

Compte tenu de la criticité de certaines données scientifiques, la Société a mis en place un système de sauvegarde, administré par un prestataire informatique externe. Ce système consiste

notamment à ce que les données soient sauvegardées quotidiennement sur des serveurs externes.

Plan d'actions dans le cadre de l'admission des titres sur le marché Euronext

Sous la responsabilité de la Direction générale et la supervision du Comité d'audit, la Société a renforcé son dispositif de

contrôle interne et de gestion des risques en appliquant les recommandations AMF et en s'inspirant du référentiel COSO.

14.5.4 Acteurs de la gestion des risques et du contrôle interne

Depuis la création de la Société, la Direction générale a exercé un rôle moteur pour définir et impulser le dispositif de contrôle interne puis la gestion des risques.

14.5.5 Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration

La Société s'attache à adapter son système de gestion des risques à son système d'information et à améliorer le suivi des plans d'actions identifiés.

[Page laissée intentionnellement vide]

Salariés



15.1	Nombre de salariés et répartition par fonction	134
15.2	Participation et stock-options des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale	134
15.3	Accord de participation des salariés dans le capital de la Société	134
15.4	Contrats d'intéressement et de participation	134
15.5	Informations en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale	134



15.1 Nombre de salariés et répartition par fonction

Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans leurs domaines respectifs. Ces expériences sont résumées au Paragraphe 5.3.2 du présent document d'enregistrement universel.

L'effectif de la Société s'élève à 23 salariés au 31 décembre 2021, stable par rapport à 2020, sans compter la Présidente-Directrice Générale (sans contrat de travail).

15.2 Participation et stock-options des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale

Ces avantages sont décrits au Chapitre 13 « Rémunérations et avantages » du présent document d'enregistrement universel.

15.3 Accord de participation des salariés dans le capital de la Société

Certains salariés sont titulaires d'actions gratuites ou d'options de souscription d'actions (Cf. Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel).

15.4 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

15.5 Informations en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale

Compte tenu des effectifs de la Société et des activités menées (LYSOGENE n'a que des bureaux et ne possède aucun laboratoire de recherche), la Société LYSOGENE considère que les informations environnementales listées à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce ne sont pas pertinentes pour décrire son activité au titre de l'exercice 2021, et ce conformément aux

dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Les sujets listés à l'article R. 225-101-1 du Code de commerce décrivant de façon pertinente l'activité de la Société au titre de l'année 2021 sont traités dans les chapitres ci-après.

15.5.1 Informations sociales

15.5.1.1 Emploi

Effectif total et répartition des salariés par sexe, par âge et par zone géographique

Au 31 décembre 2021, les effectifs de la Société sont de 23 salariés (sans compter la Présidente-Directrice Générale, mandataire sociale de LYSOGENE sans contrat de travail) répartis par sexe et par tranche d'âge de la façon suivante :

Répartition par âge	31 décembre 2021		
	Hommes	Femmes	Total
Dont :			
– Moins de 25 ans	1	–	1
– 25 à 39 ans	2	9	11
– 40 à 49 ans	3	3	6
– 50 ans et plus	2	3	5
Total	8	15	23

Les 23 salariés de LYSOGENE bénéficient de contrats de travail à durée indéterminée et sont localisés en France.

Au 31 décembre 2020, les effectifs de la Société sont de 23 salariés (sans compter la Directrice générale, mandataire sociale de LYSOGENE sans contrat de travail), répartis par sexe et par tranche d'âge de la façon suivante :

Répartition par âge	31 décembre 2020		
	Hommes	Femmes	Total
Dont :			
– Moins de 25 ans	–	–	–
– 25 à 39 ans	2	8	10
– 40 à 49 ans	3	2	5
– 50 ans et plus	3	5	8
Total	8	15	23

Embauches et départs

Les mouvements de personnel sur l'exercice 2021 s'analysent de la façon suivante :

- Embauches : 6
- Départs : 6

Rémunérations et évolution

Les salariés bénéficient d'une rémunération en base fixe ainsi que d'une rémunération variable en fonction d'objectifs. Les rémunérations sont revues annuellement en fonction de la performance des collaborateurs qui est évaluée lors des entretiens d'évaluation annuels. La rémunération des dirigeants (Directeur général et Directeurs de département) est proposée par le Comité des rémunérations et approuvée par le Conseil d'administration. Compte tenu de la situation financière de la Société, aucun accord de participation ou d'intéressement n'a été mis en place. La masse salariale (salaires bruts et charges sociales) pour l'année 2021 s'est élevée à 6 893 milliers d'euros.

D'autres éléments de rémunération sont versés aux salariés :

- la Société a mis en place un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance; la mutuelle est prise en charge à 60 % par l'employeur (à 50 % pour la mutuelle « sur-complémentaire »), et le régime de prévoyance à 60 %;
- les collaborateurs bénéficient de tickets restaurants, la prise en charge par l'employeur étant de 60%. La valeur faciale est de 7 euros;
- tous les collaborateurs bénéficient également de plans d'actions gratuites.



15.5.1.2 Organisation du travail

Organisation du temps de travail

La durée hebdomadaire de travail effectif de la Société est fixée à 39 heures pour les employés en France à l'exception d'un employé non-cadre qui a un temps de travail effectif de 35 heures par semaine. Deux salariés sont à temps partiel.

Absentéisme

Le taux d'absentéisme pour maladie est de 0,6% en 2021. Aucune absence n'est liée à une maladie professionnelle ou à un accident de travail.

15.5.1.3 Relations sociales

Organisation du dialogue social

Compte tenu de son effectif, la Société est dans l'obligation d'élire un Comité Social et Économique. Ce dernier a été mis en place en octobre 2020.

Bilan des accords collectifs

Aucun nouvel accord n'a été conclu en 2021.

15.5.1.4 Santé et sécurité

Conditions de santé et de sécurité au travail

La Société ne possédant pas d'activités de laboratoires, les risques en matière de santé et sécurité au travail sont relativement restreints.

Afin d'améliorer les conditions de travail de ses salariés, la Société échange, lors des entretiens annuels, avec les salariés sur leur satisfaction au travail. Ces entretiens visent notamment à recueillir les attentes des salariés en matière de santé et de bien-être au travail, dans le but d'améliorer les relations salariales.

Accords en matière de santé et de sécurité au travail

La Société n'a pas jugé nécessaire la conclusion d'accords en matière de santé et de sécurité au travail étant donné sa taille et son activité.

Accidents du travail et maladies professionnelles

Il n'y a pas eu d'accidents du travail ni de maladies professionnelles au cours de l'exercice 2021.

15.5.1.5 Formation

Politiques mises en œuvre

La Société est très attentive à la montée en compétences de ses collaborateurs qui est un élément clé pour maintenir la compétitivité de la Société. Afin de préserver son capital humain, la Société donne la possibilité aux salariés de développer leurs connaissances à travers la participation à des congrès et séminaires de référence au niveau international mais aussi grâce aux nombreuses collaborations que noue LYSOGENE avec la communauté scientifique.

Chaque salarié peut également demander l'utilisation de ses heures de CPF pour suivre la formation de son choix, sous

réserve de l'approbation de cette formation par la Direction si elle doit se faire sur son temps de travail. Réciproquement si un manager estime qu'il y a un besoin de formation par ses équipes, une formation est discutée et approuvée par le salarié et son manager.

En 2022, lors des entretiens annuels, un bilan sera fait sur les formations effectuées au cours de l'année et celles souhaitées pour l'avenir. Les souhaits de formation des salariés seront formalisés dans un compte rendu individuel annuel revu par le manager et cosigné par les deux parties.

Nombre total d'heures de formation

LYSOGENE procède aux versements obligatoires auprès de l'OPCO 2I. À ce titre, en plus de la participation de certains

collaborateurs à des symposiums et conférences, les salariés ont bénéficié en moyenne, de 2,7 heures de formation en 2021.

15.5.1.6 Égalité de traitement

Mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes

La répartition entre les hommes et les femmes au 31 décembre 2020 et 2021 se présente de la façon suivante :

Répartition hommes / femmes	31/12/2021	31/12/2020
Femmes	65 %	65 %
Hommes	35 %	35 %

Les fonctions de directeur de département sont occupées à hauteur de 50% par des femmes.

La Société s'engage à appliquer le principe de non-discrimination dans les recrutements et dans les discussions d'augmentations

individuelles et d'évolution professionnelle. Ce principe vise à assurer l'égalité de traitement entre les individus quels que soient la nationalité, le sexe, la race ou l'origine ethnique, la religion ou les croyances, un handicap, l'orientation sexuelle ou l'âge.

Mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des travailleurs handicapés

La Société n'emploie pas de salarié en situation de handicap.

Politique de lutte contre les discriminations

La Société n'a pas mis en place de politique de lutte contre les discriminations, mais considère que ses pratiques sont non discriminatoires. La Société ne fait aucune discrimination à

l'embauche, que ce soit en matière d'origine, de religion, d'âge ou de sexe. Elle s'engage à ce que le profil le plus en adéquation avec les compétences recherchées soit toujours retenu.

15.5.1.7 Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail

Respect des libertés d'associations et du droit de négociation collective

La Société déclare respecter strictement la liberté d'association de ses salariés. Le droit de négociation collective s'exerce dans le cadre défini par le Code du travail.

Élimination des discriminations en matière d'emploi

Voir la partie sur l'égalité de traitement.

Élimination du travail forcé ou obligatoire

La Société n'a pas d'activité dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.

Abolition effective du travail des enfants

La Société n'a pas d'activité dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.

15.5.2 Informations sociétales

15.5.2.1 Impact territorial, économique et social de l'activité

En matière d'emploi et de développement régional

Les effectifs de la Société sont restés stables en 2021, à 23 salariés. Des recrutements sont prévus en 2022.

La Société n'a pas estimé ses impacts économiques indirects. Elle a recours à de la sous-traitance auprès d'établissements privés et publics notamment pour ses activités de recherche et développement, de conduite d'essais cliniques et de production de lots de vecteurs.

Sur les populations riveraines ou locales

Les activités de la Société n'ont pas d'impact significatif sur les populations riveraines, que ce soit en termes de nuisances sonores, de pollution, ou tout autre élément dérangeant.

15.5.2.2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société

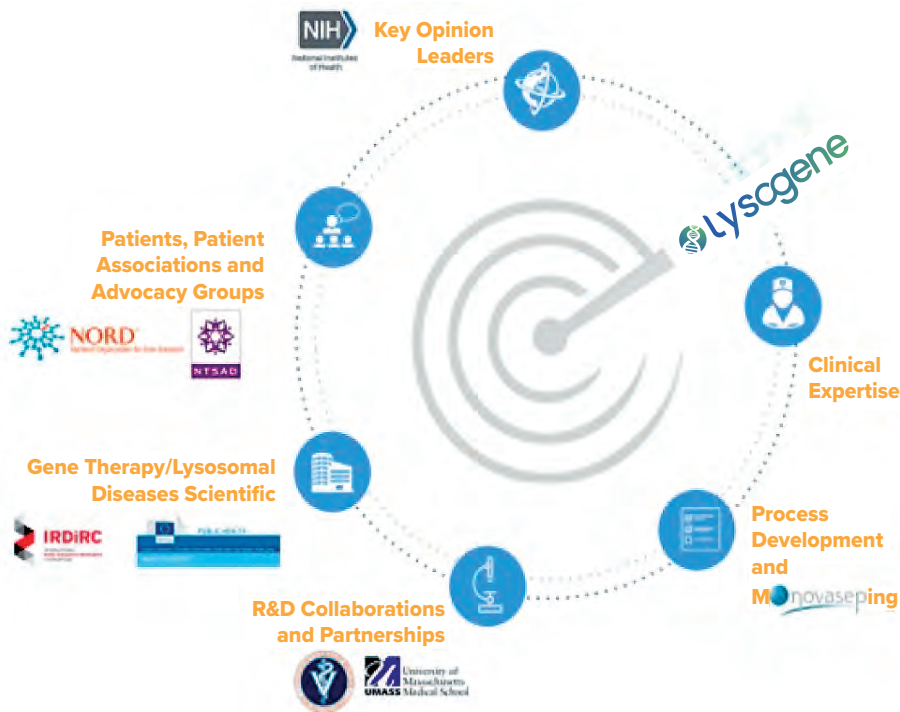
Conditions de dialogue avec ces personnes ou organisations

La Société collabore régulièrement avec les parties prenantes suivantes :

- les experts cliniques (médecins, chirurgiens) dans le cadre des essais cliniques en cours;
- les leaders d'opinion;
- les patients et les associations de patients (Eurordis, NTSAD, MPS Society);
- la communauté scientifique et académique : pour le traitement de la gangliosidose à GM1, la Société a conclu en 2015 deux

collaborations de recherche, sponsorisées par LYSOGENE, avec l'École de Médecine de l'UMMS et avec l'Université d'Auburn (AU), aux États-Unis. Ces collaborations permettent à LYSOGENE, l'UMMS et l'AU de mettre en œuvre les études précliniques nécessaires à la préparation de l'essai clinique. La combinaison de ces expertises constitue un facteur clé de la réussite de la Société dans le secteur de la thérapie génique et contribue activement aux développements de la Société.

Cartographie des parties prenantes clés de LYSOGENE



Le dialogue avec ces parties prenantes est clé pour la Société qui doit disposer d'un important réseau de chercheurs, leaders d'opinion, centres de soins, associations de patients afin de lui

permettre de mener à bien le recrutement de ses patients dans les délais prévus.

15.5.2.3 Sous-traitance et fournisseurs

Prise en compte dans la politique d'achat de la Société des enjeux sociaux et environnementaux

La Société n'a pas déterminé de politique particulière vis-à-vis des enjeux sociaux et environnementaux issus de ses relations avec ses fournisseurs et sous-traitants. Conformément à l'article

L. 8222-1 du Code du travail, la Société est soumise à une obligation de vigilance du respect des obligations sociales de ses sous-traitants.

Importance de la sous-traitance et prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

Dans le cadre des opérations de recherche et développement, la Société a souvent recours à de la sous-traitance, notamment auprès :

- des universités de recherche qui assurent les activités de recherche pour le compte de la Société;
- des CROs (Contract Research Organisation) qui assurent les différentes phases d'essais cliniques. Ces sociétés ont la charge du contrôle et de la distribution des lots de vecteur LYS-SAF302 et LYS-GM101, de la sélection et de la coordination des sites investigateurs, ainsi que de la pharmacovigilance permettant de suivre les effets indésirables observés pendant l'essai clinique. Les activités de ces sociétés sont soumises à des procédures, des modes opératoires mais aussi des audits afin d'assurer une conduite de l'essai clinique selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les réglementations en vigueur. Ces prestataires sont sélectionnés sur leur capacité à se conformer à ces bonnes pratiques. Un comité de surveillance indépendant a été mis en

place pour analyser les effets indésirables identifiés par la pharmacovigilance et évaluer le rapport bénéfices/risques, afin de proposer des améliorations pour la sécurité des patients, voire recommander l'arrêt prématuré de l'étude;

- des CMOs (Contract Manufacturing Organisation) qui assurent la production des lots de vecteurs. Ces sous-traitants sont sélectionnés notamment en prenant en compte leur capacité à se conformer aux réglementations relatives à l'usage, la fabrication, le stockage, la manutention et à l'élimination des substances dangereuses et de déchets. Le non-respect de ces conditions peut présenter non seulement des risques en termes de santé (maladies professionnelles) liés à la manipulation par les sous-traitants de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication mais aussi des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement. Un steering committee se réunit chaque trimestre afin de s'assurer du bon déroulement de la production des lots de vecteurs.

15.5.2.4 Loyauté des pratiques

Actions engagées pour prévenir la corruption

La Société n'a pas engagé de plan d'actions contre la corruption. Les procédures de contrôles internes (détaillées au sein de la Section 14.5. Informations sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques) relatives au contrôle des paiements, au processus budgétaire et à la sécurité des données informatiques sont jugées suffisantes pour la prévention de ce risque.

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs

La Société ne dispose pas encore de produits sur le marché.

Les essais cliniques menés par la Société s'inscrivent dans un cadre réglementaire strict dont l'objectif est de démontrer la sécurité et l'efficacité thérapeutiques. Avant toute commercialisation, les produits de la Société feront l'objet d'une AMM dans chaque pays où le produit sera distribué. Dans le cadre de ses études cliniques, la Société fait appel à des patients volontaires. La Société respecte l'ensemble des réglementations applicables à ses activités. Ainsi, aucun patient ne peut être inclus dans une étude clinique de la Société sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

15.5.2.5 Droits de l'Homme

Les essais cliniques menés par la Société sont réalisés dans le strict respect du consentement éclairé des personnes se prêtant à ces essais ou de leurs représentants légaux.

[Page laissée intentionnellement vide]

Principaux actionnaires

16.1	Répartition du capital et des droits de vote	142
16.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration	142
16.3	Droits de vote des principaux actionnaires	143
16.4	Contrôle de la Société	143
16.5	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	143
16.6	État des nantissements d'actions de la Société	143
16.7	Évolution du titre	143
16.8	État 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	144
16.9	Franchissements de seuils	144



16.1 Répartition du capital et des droits de vote

Au 14 avril 2022, à la connaissance de la Société, la structure de l'actionariat et l'identité de ses principaux actionnaires sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Structure de l'actionariat Actionnaires détenant 2% ou plus de 2% du capital		Au 14/04/2022	
		Nombre d'actions et de droits de % du capital et des droits de vote sur une base non-diluée	
Sofinnova Partners	(1)	3 552 277	20,60 %
Sarepta Therapeutics	(2)	950 606	5,51%
Invus Public Equities Advisors	(3)	835 975	4,85 %
OrbiMed Advisors	(4)	708 048	4,1%
Tocqueville Finance	(5)	406 021	2,35%
KGA	(6)	391 936	2,27 %
Autres		10 401 717	60,31%
TOTAL		17 246 580	100,00 %

- (1) Sofinnova Partners est une société de capital-risque indépendante, leader européen dans le financement de start-up, spin-off et opérations de retournement. Créée il y a 40 ans, Sofinnova Partners a financé et accompagné près de 500 sociétés. Sofinnova Partners investit dans les sciences de la vie (biopharmacie/ biotechnologie, instrumentation médicale, biotechnologie industrielle), majoritairement en Europe mais également dans le reste du monde.
- (2) SAREPTA est une société américaine de recherche médicale et de développement de médicaments, à l'avant-garde de la médecine génétique de précision. Elle a acquis un positionnement concurrentiel dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et plus récemment dans la dystrophie musculaire des ceintures (DMC), la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) et les pathologies du SNC, totalisant plus d'une vingtaine de traitements à divers stades de développement clinique. Les programmes cliniques de la société se déploient à travers plusieurs modes thérapeutiques, y compris l'ARN, les thérapies géniques et le séquençage génétique. Sarepta est positionnée pour devenir la société de médecine génétique de précision la plus consciente des enjeux à travers le monde et pour améliorer de façon marquante la vie des patients souffrant de pathologies neuromusculaires et d'autres maladies rares.
- (3) Invus Public Equities LP fait partie d'une société d'investissement mondiale ayant des bureaux principaux à New York, Paris et Hong Kong, dont la source de capitaux depuis sa fondation en 1985 est un groupe familial européen. Les rendements exceptionnels de la stratégie d'investissement à long terme d'Invus ont permis lui ont permis de dépasser les 10 milliards de dollars sous gestion. Invus ne lève aucun fonds extérieur et concentre toute son énergie sur la création de valeur. Sur le plan privé, Invus prend principalement des positions de contrôle majoritaires dans des entreprises qui ont des stratégies de transformation ambitieuses, mais fait également des investissements minoritaires dans des entreprises à forte croissance où elle peut apporter une réelle valeur stratégique grâce à son partenariat avec les propriétaires-gérants. Du côté public, Invus prend des positions importantes à long terme dans des entreprises dont elle croit aux principes fondamentaux et à la gestion.
- (4) OrbiMed est une société d'investissement spécialisée dans le secteur de la santé disposant de plus 16 milliards d'USD d'actifs sous gestion. OrbiMed investit mondialement dans le secteur pharmaceutique, allant des start-ups jusqu'à de grandes sociétés multinationales, utilisant un panel de fonds d'investissement privés, d'investissement publics, de fonds de redevances/crédits et d'autres moyens d'investissements. OrbiMed a son siège à New York, ainsi que plusieurs bureaux à San Francisco, Shangai, Hong Kong, Mumbai et Herzliya. Composée de plus de 80 personnes, l'équipe d'OrbiMed apporte ses ressources et l'expérience nécessaire lui permettant ainsi d'être un partenaire d'exception sur le long-terme pour la création d'entreprises pharmaceutiques de classe mondiale.
- (5) Tocqueville Finance est une société de gestion reconnue depuis 1991 pour sa culture du « stock-picking » sur les actions françaises et européennes, de toutes tailles de capitalisations avec une approche fondamentale et indépendante au sein de 2 pôles de gestion de conviction : la Gestion Collective et la Gestion Privée. Son capital détenu par La Banque Postale Asset Management lui permet de bénéficier de la robustesse d'un grand groupe et de la transposition des meilleures pratiques mises en œuvre par son actionnaire (reporting, déontologie, informatique...) tout en conservant son identité de boutique française de gestion de conviction avec la souplesse et l'agilité d'une structure à taille humaine.
- (6) La société KGA est une holding dont Karen Aiach est actionnaire.

Se référer au Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel pour un détail des conditions de conversion des obligations convertibles et d'exercice des BSA et l'article 19.1.7.1 du présent document d'enregistrement universel pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

16.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration

À la date du présent document d'enregistrement universel, les actionnaires Sofinnova Partners, OrbiMed et SAREPTA ne sont pas représentés au Conseil d'administration de la Société.

16.3 Droits de vote des principaux actionnaires

À ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Par dérogation aux dispositions de l'article L. 22-10-46 du Code de

commerce, les statuts n'attribuent pas de droit de vote double aux actions de la Société.

16.4 Contrôle de la Société

À la date du présent document d'enregistrement universel, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le

contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

16.5 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

16.6 État des nantissements d'actions de la Société

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

16.7 Évolution du titre

Les actions de la Société sont cotées sur le marché réglementé Euronext Paris sous le symbole « LYS » depuis le 10 février 2017. Le tableau suivant décrit les évolutions du cours de clôture de

l'action de la Société sur Euronext Paris au cours de l'exercice 2021.

Période	Haut	Bas
1 ^{er} trimestre 2021	3,91 €	2,28 €
2 ^e trimestre 2021	2,93 €	2,27 €
3 ^e trimestre 2021	2,69 €	2,00 €
4 ^e trimestre 2021	2,19 €	1,77 €



16.8 État 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 réalisés au cours de l'exercice écoulé

Au cours de l'exercice 2021, aucune opération n'a été réalisée par des dirigeants et personnes mentionnées à l'article

L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société.

16.9 Franchissements de seuils

16.9.1 Déclarations de seuils franchis au cours de l'exercice 2021

Au cours de l'exercice 2021, les franchissements de seuils suivants ont fait l'objet d'une déclaration à l'AMF pour les seuils légaux et à la Société pour les seuils statutaires :

Seuils légaux

Par courrier reçu par l'AMF le 11 janvier 2021, la société de droit danois Novo Holding A/S (Danemark) a déclaré avoir franchi en baisse, le 5 janvier 2021, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE et détenir 795 537 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 4,72 % du capital et des droits de vote de cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession sur le marché d'actions LYSOGENE. Novo Holding A/S a précisé détenir, au 11 janvier 2021, 733 660 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 4,36 % du capital et des droits de vote de cette société.

Par courrier reçu par l'AMF le 17 février 2021, la société par actions simplifiée KGA (41 avenue Bosquet, 75007 Paris) a déclaré avoir franchi en baisse, le 15 février 2021, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE et détenir 800 000 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 4,75 % du capital et des droits de vote de

cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions LYSOGENE sur le marché.

Par courriers reçus par l'AMF le 28 avril 2021, les sociétés OrbiMed Advisors LLC et OrbiMed Capital LLC (c/o Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Delaware 19808, États-Unis), agissant pour le compte de fonds, ont déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 26 juin 2020, les seuils de 15 % du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE, et détenir, à cette date, pour le compte desdits fonds, 2 459 513 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 14,98 % du capital et des droits de vote de cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une augmentation de capital de la société LYSOGENE. Les sociétés OrbiMed Advisors LLC et OrbiMed Capital LLC, agissant pour le compte de fonds, ont déclaré détenir, au 28 avril 2021, 2 363 651 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 14,04 % du capital et des droits de vote de cette société.

Seuils statutaires

Par courrier reçu par la Société le 14 janvier 2021, la société de droit danois Novo Holding A/S (Danemark) a déclaré avoir franchi en baisse, le 12 janvier 2021, les seuils de 4% du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE et détenir 649 092 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 3,85 % du capital et des droits de vote de cette société.

Par courrier reçu par la Société le 3 février 2021, la société de droit danois Novo Holding A/S (Danemark) a déclaré avoir franchi en baisse, le 1^{er} février 2021, les seuils de 2 % du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE et détenir 297 776 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 1,77 % du capital et des droits de vote de cette société.

Par courrier reçu par la Société le 8 février 2021, l'EPIC Bpifrance, indirectement par l'intermédiaire de Bpifrance Investissement (en sa qualité de société de gestion du FPCI

Fonds Innobio), a déclaré avoir franchi activement à la baisse le seuil statutaire de 2 % du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE. A cette occasion, Bpifrance Investissement (en sa qualité de société de gestion du FPCI Fonds Innobio) a franchi individuellement à la baisse le même seuil. Ce franchissement de seuil actif résulte de cessions d'actions sur le marché qui portent la participation indirecte d'EPIC Bpifrance au 4 février 2021 à 1,21 % du capital et des droits de vote, du fait de la détention de 199 029 actions et droits de votes.

Par courrier reçu par la Société le 7 juin 2021, la Banque Postale Asset Management, société de gestion de portefeuille agissant au nom et pour le compte d'OPC, conjointement avec la société de gestion de portefeuille Tocqueville Finance SA qu'elle contrôle ont franchi à la hausse, le 4 juin 2021, le seuil de 2 % du capital ou des droits de vote de la société LYSOGENE.

16.9.2 Déclarations de seuils franchis jusqu'au 14 avril 2022

Jusqu'au 14 avril 2022, les franchissements de seuils suivants ont fait l'objet d'une déclaration à l'AMF pour les seuils légaux et à la Société pour les seuils statutaires :

Seuils légaux

Par courrier reçu par l'AMF le 3 mars 2022, les sociétés OrbiMed Advisors LLC et OrbiMed Capital LLC (c/o Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Delaware 19808, États-Unis), agissant de concert pour le compte de fonds, ont déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 24 février 2022, les seuils de 10 % du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE, et détenir de concert, à cette date, pour le compte desdits fonds, 1 642 273 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 9,52 % du capital et des droits de vote de cette société.

Par courrier reçu le 31 mars 2022, les sociétés OrbiMed Advisors LLC et OrbiMed Capital LLC (c/o Corporation Service Company, 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Delaware 19808, États-Unis), agissant de concert pour le compte de fonds, ont déclaré avoir franchi en baisse, le 25 mars 2022, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la société LYSOGENE, et détenir de concert, pour le compte desdits fonds, 708 048 actions LYSOGENE représentant autant de droits de vote, soit 4,11 % du capital et des droits de vote de cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions LYSOGENE sur le marché.

[Page laissée intentionnellement vide]

Transactions avec des parties liées

17.1	Conventions conclues avec des parties liées	148
17.2	Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés au titre de l'exercice 2021	148





17.1 Conventions conclues avec des parties liées

17.1.1 Convention de management avec Madame Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale

Une convention de management autorisée par le Conseil d'administration lors de sa réunion en date du 19 avril 2017 a été conclue avec Madame Karen Aiach. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale 2018 de la Société dans le cadre de la procédure des conventions réglementées, au titre des fonctions de Directeur général de la Société de Karen Aiach. Cette convention a été modifiée par avenant en date du 2 juillet 2020. Ce contrat prévoit au titre de son mandat une indemnité en cas de révocation ou de non-renouvellement de son mandat correspondant à 18 mois de sa rémunération fixe et variable, sous condition de l'atteinte de certaines conditions de

performance (Cf. Paragraphe 13.1.2 point f. du présent document d'enregistrement universel). Il est précisé que le montant de cette indemnité sera calculé sur la base (i) du dernier montant mensuel de rémunération fixe perçue par Karen Aiach avant la date de révocation et (ii) de la moyenne mensuelle des rémunérations variables perçues par Karen Aiach lors de la période de douze mois précédant sa révocation ou le non renouvellement de son mandat. En cas de révocation pour faute grave ou faite lourde, aucune indemnité ne sera versée par la Société à Karen Aiach.

17.1.2 Contrat de cession de marque conclu avec Madame Karen Aiach

Se référer au Paragraphe 5.5.5 du présent document d'enregistrement universel.

17.2 Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés au titre de l'exercice 2021

LEX & Associés
21, rue Viète
75017 PARIS

LYSOGENE

Société Anonyme
18-20, rue Jacques Dulud
92200 Neuilly-sur-Seine

Deloitte & Associés
6, place de la Pyramide
92908 Paris - La Défense Cedex

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

À l'assemblée générale de la société LYSOGENE,

En notre qualité de commissaires 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 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 de la convention suivante, déjà approuvée par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Convention de management avec Madame Karen AIACH approuvée par le Conseil d'administration en date du 19 avril 2017

Dirigeant concerné : Madame Karen AIACH, Directeur Général.

Nature et objet : convention de management entre la société et Madame Karen AIACH, en qualité de Directeur Général.

Modalités : cette convention prévoit au titre du mandat de Madame Karen AIACH une indemnité liée à un départ contraint correspondant à 18 mois de sa rémunération fixe et variable.

Intérêt pour la société : accorder au Directeur Général une compensation appropriée en cas de non-renouvellement de son mandat social.

Paris et Paris-la-Défense, le 19 avril 2022

Les commissaires aux comptes

Membres de la Compagnie Régionale de Paris et Versailles

LEX & Associés

Lionel COHEN

Deloitte & Associés

Etienne ALIBERT

[Page laissée intentionnellement vide]

Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats établis selon les normes IFRS

18.1	Comptes établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	152
18.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	186
18.3	Dates des dernières informations financières	187
18.4	Procédures judiciaires et d'arbitrage	187
18.5	Changements significatifs de la situation financière	187



18.1 Comptes établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

18.1.1 État de la situation financière

Actif en milliers d'euros	Note	12/31/2021	12/31/2020
Actifs non courants			
– Immobilisations incorporelles	4	272	133
– Droits d'usage des actifs loués	6	1 098	1 271
– Immobilisations corporelles	5	283	326
– Actifs financiers	7	164	220
– Autres actifs non courants	8	450	450
Total actifs non courants		2 267	2 400
Actifs courants			
– Autres actifs courants	9	5 176	7 204
– Trésorerie et équivalents de trésorerie	10	12 336	18 780
Total actifs courants		17 512	25 984
Total de l'actif		19 779	28 384

Passif en milliers d'euros	Note	12/31/2021	12/31/2020
Capitaux propres			
– Capital social		5 174	5 052
– Primes d'émission		12 475	54 643
– Écarts de conversion		-	-
– Réserves		(8 418)	(47 806)
– Résultat net		(13 609)	(5 091)
Total capitaux propres	11	(4 378)	6 798
Passifs non courants			
– Emprunts et dettes financières non courants	12	8 582	276
– Obligations locatives non courantes	12	966	1 140
– Provisions non courantes	13	99	408
Total passifs non courants		9 647	1 824
Passifs courants			
– Emprunts et dettes financières courants	12	181	166
– Obligations locatives courantes	12	173	171
– Dettes d'exploitation	14	4 352	4 957
– Provisions courantes	13	63	1 203
– Autres passifs courants	15	9 741	13 265
Total passifs courants		14 510	19 762
Total du passif		19 779	28 384

18.1.2 État du résultat global

en milliers d'euros	Note	12/31/2021	12/31/2020
Produits d'exploitation			
– Chiffre d'affaires	2.3	3 731	13 369
– Autres produits d'exploitation	17	3 488	3 213
Total produits d'exploitation		7 219	16 582
Charges d'exploitation			
– Frais de recherche et développement		(15 661)	(16 307)
– Frais administration et commerciaux		(4 849)	(5 352)
Total charges d'exploitation	18	(20 510)	(21 659)
Résultat opérationnel		(13 291)	(5 077)
Résultat financier			
– Produits financiers		126	309
– Charges financières		(444)	(323)
Résultat financier	20	(318)	(14)
Impôts sur les bénéfices	21	-	-
Résultat net de la période		(13 609)	(5 091)
Résultat de la période par action	24	(0,81)	(0,32)

en milliers d'euros	12/31/2021	12/31/2020
Perte nette de la période	(13 609)	(5 091)
– Écarts actuariels	312	(70)
– Changement de méthode - IAS 19	169	-
Gains/(Pertes) enregistrés en capitaux non transférables en Compte de résultat	481	(70)
– Écarts de conversion	-	-
Gains/(Pertes) enregistrés en capitaux transférables en Compte de résultat	-	-
Résultat global	(13 128)	(5 161)

Identification de l'entité	Lysogene
Description des activités principaux	Thérapie génique
Adresse du siège de l'entité	18-20, rue Jacques Dulud, 92200 Neuilly-sur-Seine
Pays où l'entité est constituée en société	France
Pays où est situé le siège social	France
Lieu principale des activités	France et USA
Structure juridique	SA
Nom de la société mère	NA
Nom de la société tête de groupe	NA
Description de la nature des états financiers	Comptes sociaux IFRS
Date de fin de la période de reporting	2021-12-31
Période couverte par les états financiers	1 Jan 2020 to 31 Dec 2021
Description de la devise principale	en milliers d'Euros
Échelle des valeurs monétaires	Milliers
Explication des modifications du nom ou de tout autre mode d'identification de l'entité présentant les états financiers intervenues depuis la fin de la période de reporting précédente	0

18.1.3 Tableau de flux de trésorerie

en milliers d'euros	Note	12/31/2021	12/31/2020
Résultat de la période		(13 609)	(5 091)
Opérations d'exploitation			
– Amortissements et dépréciations sur actifs non courants		191	193
– Dotations nettes aux amortissements des droits d'utilisation des actifs loués		173	171
– Charges liées aux attribution d'actions	19	1 901	1 900
– Variation nette des provisions	13	(968)	(582)
– Part subvention des avances remboursables		24	38
– Retraitements divers		-	1
– Variation du besoin en fonds de roulement	25	(2 154)	(11 114)
– Ajustements pour réconcilier le résultat		(833)	(9 393)
Variation de trésorerie issue des opérations d'exploitation		(14 442)	(14 484)
Opérations en capital			
– Acquisition d'immobilisations incorporelles		(270)	-
– Acquisition d'immobilisations corporelles	5	(16)	(33)
– Variation des autres actifs non courants		91	(1)
Variation de la trésorerie issue des opérations en capital		(195)	(34)
Opérations de financement			
– Augmentation de capital		26	7 151
– Encaissement d'emprunts et dettes financières	12	7 628	-
– Remboursement d'emprunts et dettes financières		(171)	(320)
– Subventions BPI		710	-
Variation de la trésorerie issue des opérations de financement		8 193	6 831
Variation de la trésorerie nette		(6 444)	(7 687)
Trésorerie nette au 1^{er} janvier		18 780	26 467
Écarts de change sur trésorerie en devises		-	-
Trésorerie nette en fin de période	10	12 336	18 780
Variation de la trésorerie nette		(6 444)	(7 687)

18.1.4 État de variation des capitaux propres

en milliers d'euros	Note	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Écarts de conversion	Actions propres	Réserves	Bénéfice (Perte)	Total Capitaux propres
Solde au 1^{er} janvier 2020		13 656 259	4 097	46 548		(228)	(43 250)	(4 282)	2 885
Résultat net								(5 091)	(5 091)
Gains et pertes enregistrées en capitaux propres			-	-	-	-	(70)	-	(70)
Résultat global			-	-	-	-	(70)	(5 091)	(5 161)
– Affectation du résultat de l'exercice précédent			-	-	-	-	(4 282)	4 282	-
– Actions propres		-	-	-	-	25	-	-	25
– Augmentation du capital		3 184 845	955	6 773	-	-	-	-	7 728
– Paiements en actions	19	-	-	1 900	-	-	-	-	1 900
– Impact mise en application IFRS 16		-	-	-	-	-	-	-	-
– Coûts de transaction				(578)	-	-	(1)	-	(579)
Solde au 31 décembre 2020		16 841 104	5 052	54 643	-	(203)	(47 603)	(5 091)	6 798
Solde au 1^{er} janvier 2021		16 841 104	5 052	54 643	-	(203)	(47 603)	(5 091)	6 798
Résultat net								(13 609)	(13 609)
Gains et pertes enregistrées en capitaux propres			-	-	-	-	312	-	312
Changement de méthode IAS 19		-	-	-	-	-	169	-	169
Résultat global			-	-	-	-	481	(13 609)	(13 128)
– Affectation du résultat de l'exercice précédent			-	-	-	-	(5 091)	5 091	-
– Imputation du report à nouveau débiteur sur les primes d'émission		-	-	(43 973)	-	-	43 973	-	-
– Actions propres		-	-	-	-	25	-	-	25
– Augmentation du capital		405 476	122	(96)	-	-	-	-	26
– Paiements en actions	19	-	-	1 901	-	-	-	-	1 901
– Impact mise en application IFRS 16			-	-	-	-	-	-	-
Solde au 31 décembre 2021		17 246 580	5 174	12 475	-	(178)	(8 240)	(13 609)	(4 378)

**18.1.5 Notes annexes aux états financiers****Sommaire des notes annexes aux états financiers**

Note 1 La Société	157	Note 9 Autres actifs courants	166
1.1 Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.	157		
1.2 Faits marquants de la période	157	Note 10 Trésorerie et équivalents de trésorerie	166
1.3 Impacts liés à l'épidémie de COVID-19	157		
1.4 Évolution et perspectives	158	Note 11 Capitaux propres	167
		11.1 Évolution du capital social	167
Note 2 Base de préparation	158	11.2 Instruments de capitaux propres	168
2.1 Nouvelles normes et interprétations IFRS d'application obligatoire	158	11.3 Actions propres	169
2.2 Normes et interprétations publiées d'application ultérieure adoptées ou non par l'UE	159		
2.3 IFRS 15 « Produits des activités ordinaires issus des contrats conclus avec des clients »	159	Note 12 Emprunts et dettes financières	169
		12.1 Dettes financières courantes et non courantes	169
Note 3 Principes et méthodes comptables	159	12.2 Avances remboursables	170
3.1 Recours à des estimations et aux jugements	159	12.3 Échéancier des emprunts et dettes financières	172
3.2 Monnaie étrangère	160		
3.3 Monnaie de présentation	160	Note 13 Provisions pour risques et charges	172
3.4 Actifs et passifs financiers	160		
3.5 Capital	160	Note 14 Dettes d'exploitation	173
3.6 Immobilisations corporelles	160		
3.7 Paiements au titre des contrats de location	161	Note 15 Autres passifs courants	174
3.8 Immobilisations incorporelles	161		
3.9 Dépréciation des immobilisations incorporelles et corporelles	161	Note 16 Juste valeur des instruments financiers	174
3.10 Trésorerie et équivalents de trésorerie	162		
3.11 Obligations convertibles	162	Note 17 Autres produits d'exploitation	175
3.12 Contrat de liquidité / actions propres	162		
3.13 Avantages au personnel	162	Note 18 Charges d'exploitation	175
3.14 Provisions	163		
3.15 Crédit d'Impôt Recherche	163	Note 19 Charges liées aux paiements en actions	176
3.16 Autres aides publiques	163		
3.17 Classement des charges opérationnelles	163	Note 20 Produits et charges financiers	183
3.18 Impôts sur le résultat	163		
3.19 Résultat par action	164	Note 21 Impôt sur les sociétés	184
3.20 Secteurs opérationnels	164	21.1 Charges ou produits d'impôt	184
		21.2 Impôts différés	184
Note 4 Immobilisations incorporelles	164		
		Note 22 Engagements hors bilan	184
Note 5 Immobilisations corporelles	165	22.1 Engagements donnés	184
		22.2 Engagements reçus	184
Note 6 Droits d'usage des actifs loués	165		
		Note 23 Parties liées	184
Note 7 Actifs financiers	165		
		Note 24 Résultat par action	185
Note 8 Autres actifs non courants	166		
		Note 25 Tableau des flux de trésorerie : variation du besoin en fonds de roulement	185
		Note 26 Honoraires des Commissaires aux comptes	185
		Note 27 Événements postérieurs à la clôture	185

Note 1 : La Société

1.1. Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.

LYSOGENE S.A. (ci-après dénommée « LYSOGENE ») est une société anonyme enregistrée et domiciliée à Neuilly-sur-Seine, en France. Fondée en 2009, LYSOGENE est un leader de la recherche et du développement clinique spécialisé dans la thérapie génique des maladies neurodégénératives de l'enfant.

Sa mission est d'améliorer radicalement la santé des patients souffrant de maladies du système nerveux central (SNC) aux besoins médicaux non couverts. Elle développe et délivre des thérapies géniques basées sur les virus adéno-associés (AAV). Ces thérapies ont démontré leur efficacité à délivrer en toute sécurité le matériel génétique dans le système nerveux central.

1.2. Faits marquants de la période

- Au cours du premier trimestre 2021, LYSOGENE a progressivement reçu les autorisations des agences réglementaires au Royaume-Uni (MHRA), aux États-Unis (FDA) et en France (ANSM) pour démarrer l'essai clinique de thérapie génique avec LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Il s'agit d'un essai clinique global multicentrique, en ouvert, au design adaptatif en deux phases de LYS-GM101 chez des patients atteints des formes infantiles de la gangliosidose à GM1.
- Les premiers patients ont été traités en juin et août 2021 respectivement au Royal Manchester Children's Hospital au Royaume-Uni et au CHOC Hospital aux États-Unis.
- Le programme LYS-GM101 a également reçu la désignation *Fast Track* de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine en juillet 2021 ainsi que le *Passeport Innovation* de l'agence réglementaire britannique MHRA en décembre 2021.
- LYSOGENE a par ailleurs enrichi son portefeuille d'un programme de thérapie génique en signant un accord exclusif de licence mondiale avec la SATT Conectus le 11 juin 2021 pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile. Selon les termes de l'accord, LYSOGENE est responsable du développement préclinique et clinique, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament au niveau mondial. La SATT Conectus a reçu un paiement forfaitaire initial et pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et des redevances sur les futures ventes du produit.
- Au cours de l'année, LYSOGENE a sécurisé plusieurs financements non dilutifs, à savoir un Prêt Garanti par l'État (PGE) de 5 millions d'euros reçu en février 2021 ainsi qu'un financement de Bpifrance reçu en novembre 2021 constitué d'un prêt innovation de 3 millions d'euros et d'une avance remboursable de 1,3 million d'euros, dont 0,9 million d'euros a été versé à la signature du contrat en 2021 et 0,4 million d'euros sera versé ultérieurement en 2024.
- LYSOGENE a également conclu le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement pour accélérer le développement de sa plateforme de thérapie génique. La Société recevra le prêt de la BEI en trois tranches, à savoir une première tranche de 3 millions d'euros versée en février 2022 et deux autres tranches de respectivement 5 et 7 millions d'euros conditionnées à l'atteinte d'étapes prédéfinies. Ce prêt sera également complété d'un accord d'émission de bons de souscription d'actions (BSA) au profit de la BEI, dont le nombre variera en fonction de la tranche et du cours de l'action de la Société.
- À la suite d'un jugement rendu en juin 2021, LYSOGENE a versé une indemnité de 2,8 millions de dollars (environ 2,4 millions d'euros) le 28 juillet 2021 dans le cadre d'un litige commercial avec un partenaire industriel, pour lequel le risque maximal, provisionné au 31 décembre 2019, avait été évalué à 5,0 millions de dollars (environ 4,2 millions d'euros). Le solde de provision de 1,2 million d'euros, enregistré dans les comptes financiers 2020, a été intégralement repris dans les comptes au 31 décembre 2021 (Cf. Note 13).

1.3. Impacts liés à l'épidémie de COVID-19

En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus (SRAS-CoV-2) à l'origine de la maladie dénommée COVID-19 est apparue à Wuhan, en Chine. Depuis lors, l'épidémie de COVID-19 s'est propagée dans de très nombreux pays dont la France et les pays dans lesquels les essais cliniques de la Société sont prévus ou en cours, et son évolution reste incertaine à ce stade.

À partir de 2020, les gouvernements des pays touchés ont successivement pris des mesures d'urgence, dont le confinement

de la population, les restrictions de déplacement, la fermeture des établissements scolaires, l'interdiction des rassemblements, et la fermeture des commerces non essentiels, qui ont perturbé le développement des programmes cliniques de la Société et engendré des coûts supplémentaires pour la Société, majoritairement cliniques. Bien que ces mesures aient pu progressivement être allégées tout au long de l'année 2021 grâce à la vaccination des populations, un certain nombre de

dispositions sont toujours en place et la résurgence d'un nouveau variant au coronavirus pourrait obliger les gouvernements à imposer de nouvelles mesures restrictives.

Dans le cadre de l'étude de Phase 2/3 avec LYS-SAF302, l'organisation des visites, le déplacement des patients dans les centres et leur suivi clinique continuent d'être plus difficiles. En outre, le démarrage de l'essai clinique avec LYS-GM101 a été décalé au premier semestre 2021 du fait du retard pris par les agences dans le cadre des processus de revues réglementaires. Malgré un surcoût financier majoritairement lié aux activités

cliniques, la Société a su contenir les coûts en 2021 et bénéficier d'économies de frais de déplacement qui sont restés très réduits cette année pour l'ensemble des collaborateurs.

À la date du présent document d'enregistrement universel, l'épidémie de COVID-19 reste endémique en France et dans les pays dans lesquels la Société réalise ses essais cliniques, néanmoins l'expansion de l'immunité générale des populations grâce à la vaccination et aux contaminations permet de réduire progressivement les risques de manière significative.

1.4. Évolution et perspectives

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Au 31 décembre 2021, la Société dispose d'une trésorerie de 12,3 millions d'euros. En sus, la Société a signé le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15,0 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement, réparti en trois tranches, dont la première tranche de 3 millions d'euros a été versée en février 2022. Avec la seconde tranche de financement de 5 millions d'euros, la Société dispose d'un niveau de trésorerie suffisant au regard de l'actuel plan de développement opérationnel de la Société pour financer son activité jusqu'au premier trimestre 2023.

En outre, afin d'assurer le financement de son activité au-delà de cette période, la Société a d'ores et déjà engagé des discussions en vue de renforcer sa trésorerie. Elle étudie les principales options suivantes : (i) une augmentation de capital (placement privé, offre publique, « *equity line* » ou autres instruments de capitaux) ; (ii) un financement sous forme de dette (émission obligataire, avance remboursable ou « *venture loan* ») ; (iii) l'octroi de licences sur un ou plusieurs de ses produits, permettant ainsi de bénéficier de fonds issus de ces collaborations sous forme d'upfront et de milestones).

Note 2 : Base de préparation

Les présents comptes IFRS de l'exercice clos au 31 décembre 2021 ont été arrêtés par le Conseil d'administration du 30 mars 2022.

Ces états financiers ont été établis conformément aux normes internationales d'information financière (*International Financial*

Reporting Standards-IFRS) et aux interprétations de l'IFRS IC telles qu'adoptées dans l'Union Européenne au 31 décembre 2021 et disponibles à la rubrique Interprétations et Normes IAS / IFRS sur le site suivant : <https://www.efrag.org/Endorsement>.

2.1. Nouvelles normes et interprétations IFRS d'application obligatoire

Les nouvelles normes, mises à jour de normes ou interprétations majeures dont l'application est obligatoire pour la première fois au cours de l'exercice comptable ouvert à compter du 1^{er} janvier 2021 sont les suivantes :

- Amendements à IFRS 9 : caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative ;

- Amendements à IAS 39, IFRS 7 et IFRS 9 : réforme des taux d'intérêts de référence, Phase 2 ;
- Amendements à IFRS 16 : allègement de loyer lié au COVID-19 ;
- Décision de l'IFRIC (comité d'interprétation des normes IFRS) : mise à jour de l'attribution des avantages postérieurs à l'emploi aux périodes de services (IAS 19).

Impact des conclusions de l'IFRIC relatives à l'attribution des avantages postérieurs aux périodes de services (IAS 19 – avantages au personnel) :

En mai 2021, l'IASB a approuvé les conclusions de l'IFRIC de décembre 2020 portant sur la méthodologie de calcul de la période d'acquisition des droits prise en compte dans l'évaluation de la provision pour indemnités de fin de carrière. L'IFRIC considère que la linéarisation de l'acquisition des droits doit se faire uniquement sur la période précédant l'âge de départ en retraite permettant d'atteindre les droits plafonnés.

Compte tenu des modalités des régimes à prestations définies en vigueur au sein de la Société, cette décision a eu pour conséquence d'augmenter les capitaux propres d'un montant de 169 milliers d'euros (la contrepartie étant la diminution de l'engagement vis-à-vis du personnel).

L'application des autres textes n'a pas d'incidence significative sur les comptes de la Société.

2.2. Normes et interprétations publiées d'application ultérieure adoptées ou non par l'UE

La Société n'a pas anticipé de normes ou d'interprétations dont l'application n'est pas obligatoire en 2021.

Elles concernent :

- Amendement à IFRS 16 : allègements de loyers liés à la COVID-19 au-delà du 30 juin 2021;

- Amendements à IFRS 10 et IAS 28 : vente ou apport d'actifs entre une entreprise associée et une coentreprise ;
- Amendements à IFRS 3 : référence au cadre conceptuel ;
- Amendements à IAS 8 : définition d'une estimation comptable ;
- Amendements à IAS 12 : impôt différé rattaché à des actifs et des passifs issus d'une même transaction.

2.3. IFRS 15 « Produits des activités ordinaires issus des contrats conclus avec des clients »

Le 15 octobre 2018, LYSOGENE et SAREPTA INTERNATIONAL HOLDING GmbH ont conclu un accord de collaboration et de licence dans le but de développer, produire et commercialiser le produit de thérapie génique LYS-SAF302 pour le traitement de la maladie de Sanfilippo (MPS III A).

Selon les termes de cet accord :

- LYSOGENE est responsable du développement du LYS-SAF302 qui inclut la réalisation de l'étude clinique de Phase 2/3 et l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à sa commercialisation ;
- SAREPTA doit payer à LYSOGENE un paiement initial (*upfront fee*) ; des remboursements de frais de R&D ; des *milestone fees* pour le développement du candidat médicament LYS-SAF302.

LYSOGENE considère que le brevet et l'étude de Phase 2/3 ne sont pas séparables, et par conséquent, ils constituent une obligation de performance unique au sens d'IFRS 15.

Le prix de transaction a été déterminé en prenant en compte le montant de l'*upfront* et des *milestones* acquis ou dont la réalisation est hautement probable. Il s'établissait initialement à 46,4 millions d'euros (53,25 millions de dollars).

Au 31 décembre 2021, les renégociations initiées en avril 2021 entre SAREPTA et LYSOGENE n'ayant pas permis de trouver une position commune, la Société a été amenée à revoir le prix

de transaction. La Société a jugé au cours du second semestre 2021 que le paiement de certaines échéances ne serait plus hautement probable et a plafonné le prix de transaction à 42,4 millions d'euros.

La licence n'étant pas distincte du service de développement, l'analyse du transfert de contrôle doit être effectuée sur la base du paragraphe 35 d'IFRS 15. La reconnaissance des revenus liée aux contrats entre LYSOGENE et SAREPTA doit donc être étalée au *pro rata* des coûts directs internes et externes rattachables au développement du produit LYS-SAF302, à compter de la date de signature du contrat de licence du 15/10/2018 et jusqu'à la fin de l'étude clinique de Phase 2/3 sur le LYS-SAF302.

Sur l'exercice 2021, les coûts réels engagés s'élèvent à 2,6 millions d'euros contre 3,4 millions d'euros en 2020. Les coûts dépensés à date depuis 2018 pour cette étude s'élèvent à 12,1 millions d'euros, soit 80,3 % des coûts totaux estimés de l'étude clinique.

Le chiffre d'affaires reconnu en 2021 s'élève donc à 3 731 milliers d'euros, en nette baisse par rapport aux 13 369 milliers d'euros reconnu en 2020. La reconnaissance de chiffre d'affaires en 2020 reflétait une base de coûts plus importante avec le recrutement des patients dans l'étude clinique et l'impact exceptionnel du changement de méthode de calcul conduisant à un rattrapage de chiffre d'affaires.

Note 3 : Principes et méthodes comptables

3.1. Recours à des estimations et aux jugements

La préparation des états financiers exige de la Direction qu'elle pose des jugements, des estimations et des hypothèses qui ont une incidence sur les montants des actifs, passifs, produits et charges comptabilisés dans les états financiers. Les valeurs réelles peuvent s'avérer différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. L'impact des changements d'estimations comptables est comptabilisé au cours de la période du changement et de toutes périodes ultérieures affectées.

Les informations sur les principales sources d'incertitude relatives aux estimations et hypothèses et les jugements exercés pour appliquer les méthodes comptables, qui ont

l'impact le plus significatif sur les montants comptabilisés dans les états financiers, sont incluses dans les notes suivantes :

- Note 3.8 – Immobilisations incorporelles : activation des frais de développement ;
- Note 3.13 – Provisions pour retraite et avantages assimilés ;
- Notes 3.13 – Charges liées aux actions gratuites ;
- Note 3.15 – Crédit d'Impôt Recherche ;
- Notes 3.16 – Avances remboursables ;
- Notes 3.18 – Impôts différés ;
- Note 17 – Chiffre d'affaires déterminé selon IFRS 15 – Produits des activités ordinaires issus des contrats conclus avec des clients.



3.2. Monnaie étrangère

Transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la Société, l'Euro, en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de

clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion sont comptabilisés en résultat financier.

Activités à l'étranger

Les actifs et les passifs d'une activité à l'étranger sont convertis en Euros en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les produits et les charges d'une activité à l'étranger sont convertis en Euros en utilisant les cours de change en vigueur aux dates de transactions ou, en pratique, au cours moyen de la période tant que celui-ci n'est pas remis en cause par des évolutions significatives des cours.

Les écarts de change résultant des conversions sont comptabilisés dans les réserves de conversion. Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, pour tout ou partie, la quote-part afférente des écarts comptabilisés en réserve de conversion est transférée en résultat.

3.3. Monnaie de présentation

Toutes les données financières (sauf indication contraire) sont présentées en milliers d'euros (€).

3.4. Actifs et passifs financiers

Actifs financiers

Les actifs financiers comprennent :

- les actifs disponibles à la vente ;
- les actifs détenus jusqu'à leur échéance ;
- les prêts et les créances ;
- la trésorerie et équivalents de trésorerie.

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définies par la norme IFRS 9 – Instruments Financiers. La Société détient uniquement des éléments de trésorerie et équivalents de trésorerie.

Passifs financiers

L'évaluation des passifs financiers dépend de leur classification selon IFRS 9. Les passifs financiers comprennent les dettes fournisseurs et autres dettes, dont les avances remboursables, et sont comptabilisés initialement à la juste valeur diminuée des coûts de transaction, puis au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Le taux d'intérêt effectif est déterminé pour chaque transaction et correspond au taux qui permet d'obtenir la valeur nette

comptable d'un passif financier en actualisant ses flux futurs estimés payés jusqu'à l'échéance ou jusqu'à la date la plus proche de refixation du prix au taux de marché. Ce calcul inclut les coûts de transactions de l'opération ainsi que toutes les primes et/ou décotes éventuelles. Les coûts de transactions correspondent aux coûts qui sont directement rattachables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier.

3.5. Capital

Au 31 décembre 2021, le capital est uniquement constitué d'actions ordinaires (cf. Note 11) classées en capitaux propres. Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres.

En l'absence de précisions de la norme IAS 32, LYSOGENE a fait le choix de comptabiliser ces coûts en déduction des capitaux

propres avant la réalisation de l'opération dans le cas où une clôture annuelle interviendrait entre la date des prestations et l'opération et que l'opération envisagée est considérée comme hautement probable. Dans l'hypothèse où l'opération n'aurait finalement pas lieu, ces coûts seraient alors enregistrés en charges sur l'exercice suivant.

3.6. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. Le coût comprend les dépenses directement attribuables à l'acquisition de l'actif.

Les amortissements sont comptabilisés en charges selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs. Lorsque des composants des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs).



Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

- Matériel destiné à la recherche : 1 à 2 ans ;
- Agencements et installations : 5 à 10 ans ;
- Matériel de bureau : 1 à 5 ans ;
- Matériel informatique : 3 ans.

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus et, le cas échéant, ajustés à chaque clôture.

Les profits et pertes sur cession d'immobilisations corporelles sont déterminés en comparant le produit de cession avec la valeur comptable de l'immobilisation et sont comptabilisés pour leur valeur nette, dans les « Autres produits opérationnels » ou les « Autres charges opérationnelles » du compte de résultat.

3.7. Paiements au titre des contrats de location

En application de la norme sur les contrats de location (IFRS 16), la Société comptabilise, au titre des droits et obligations créés par les contrats de location :

- un droit d'utilisation correspondant à la valeur actualisée des loyers et des coûts directs initiaux. Ce droit est amorti et fait l'objet d'une dépréciation s'il existe un indice révélant une possible perte ;
- une dette de location correspondant à la valeur actualisée, au taux d'endettement marginal du preneur, des paiements dus au bailleur sur la durée du contrat.

La durée de location correspond à la période non résiliable complétée le cas échéant des options de renouvellement dont l'exercice par la Société est raisonnablement certain :

- elle est de quatre ans et demi pour le bail initial du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-Sur-Seine (3^e étage, siège de la Société) signé en date du 1^{er} décembre 2014 et résilié de manière amiable et anticipée avec le propriétaire le 18 juin 2019 ;
- elle est de neuf ans pour le nouveau bail du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-Sur-Seine, signé le 18 juin 2019 avec ce même propriétaire, qui vient en substitution de celui de 2014 afin d'intégrer le coût de m² supplémentaires (prise à bail désormais du 3^e et 2^e étages) et permettre le rallongement de la période de location.

3.8. Immobilisations incorporelles

Activation des frais de développement

Conformément à la norme IAS 38 – Immobilisations incorporelles, les frais de développement sont comptabilisés à l'actif dès lors que la Société peut démontrer que l'ensemble des critères suivants est rempli :

- la faisabilité technique de l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- son intention d'achever l'immobilisation incorporelle et de la mettre en service ou de la vendre ;
- sa capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;

- l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- la disponibilité des ressources techniques, financières et autres, nécessaires pour achever le développement et mettre en service ou vendre l'immobilisation incorporelle ; et
- sa capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Compte tenu des risques et incertitudes liés à la nature de ses projets, la Société considère que les 6 critères ne seront respectés que lorsque les autorités réglementaires auront autorisé la mise sur le marché des médicaments concernés.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par la Société, ayant une durée d'utilité finie, sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Les dépenses sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues. L'amortissement est comptabilisé en charges selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des immobilisations incorporelles. Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

- logiciels : 1 à 3 ans ;

- brevets : de la date d'acquisition du brevet jusqu'à l'expiration de la protection juridique, soit généralement de 10 à 20 ans ;
- licence REGENXBIO : 3 ans (le brevet tombant dans le domaine public en 2022).

3.9. Dépréciation des immobilisations incorporelles et corporelles

Les immobilisations incorporelles et corporelles amortissables font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'indices de perte de valeur.

Ce test consiste, pour une unité génératrice de trésorerie (« UGT »), à comparer sa valeur nette comptable à sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de cession et sa



valeur d'utilité. Lorsque la valeur recouvrable d'un actif est inférieure à sa valeur comptable, une dépréciation est

comptabilisée en charges au compte de résultat pour ramener la valeur comptable de l'actif à la valeur recouvrable.

3.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont détenus afin de répondre aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Les équivalents de trésorerie sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et les équivalents de

trésorerie sont constitués de comptes de caisse, de comptes bancaires, de SICAV et de dépôts à terme dont la maturité est de trois mois au plus au moment de leur date d'acquisition, qui répondent à la définition d'équivalent de trésorerie. Les équivalents de trésorerie sont évalués à leur juste valeur à la clôture de l'exercice.

3.11. Obligations convertibles

Les obligations convertibles sont comptabilisées en capitaux propres lorsqu'elles répondent aux critères d'instruments de capitaux propres.

3.12. Contrat de liquidité / actions propres

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Paris, la Société a signé un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité journalière de l'action LYSOGENE.

La part du contrat qui est investie en actions propres de la Société par ce prestataire est comptabilisée en moins des capitaux propres au 31 décembre 2021. La partie détenue en trésorerie de ce contrat est présentée à l'actif en « Actifs financiers » pour 116 milliers d'euros.

3.13. Avantages au personnel

Provisions pour retraite et avantages assimilés

Les engagements de la Société résultant de régimes à prestations définies, ainsi que leur coût, sont déterminés selon la méthode des unités de crédit projetées.

Cette méthode consiste à évaluer l'engagement en fonction du salaire projeté en fin de carrière et des droits acquis à la date d'évaluation, déterminés selon les dispositions de la convention collective, des accords d'entreprise ou des droits légaux en vigueur.

Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements varient selon les pays et les régimes. Le taux d'actualisation est égal au taux d'intérêt, à la date de clôture, des obligations de première catégorie ayant des dates d'échéance proches de celles des engagements de la Société.

Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global de la période au cours de laquelle ils surviennent.

Avantages à court terme

Un passif est comptabilisé pour le montant que la Société s'attend à payer au titre des plans d'intéressement et de participation et des primes réglées en trésorerie à court terme si la Société a une

obligation actuelle juridique ou implicite d'effectuer ces paiements en contrepartie de services passés rendus par les membres du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable.

Paiements fondés sur des actions

La juste valeur déterminée à la date d'attribution des Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), des options de souscription d'actions (« stock-options ») et des Attributions Gratuites d'Actions (« AGA ») attribués aux membres du personnel est comptabilisée en charges de personnel, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période au cours de laquelle les membres du personnel acquièrent les droits d'une manière définitive. Le montant comptabilisé en charges est ajusté pour refléter le nombre réel des options acquises pour lesquelles on s'attend à ce que les conditions d'acquisition de services et de performance soient remplies. En cas de départ du salarié au cours de la période d'acquisition de ces droits, les charges précédemment enregistrées au titre de la norme IFRS 2 pour ce salarié sont reprises sur l'exercice.

La juste valeur des BSA, stock-options et actions gratuites accordés aux membres du personnel est évaluée selon un modèle d'évaluation prenant en compte les facteurs suivants : le prix des actions à la date d'évaluation, le prix d'exercice de l'instrument, la volatilité attendue, la maturité attendue des instruments, le turn-over concernant l'estimation du nombre d'instruments devant être acquis, le taux de dividendes attendus et le taux d'intérêt sans risque (basé sur les obligations d'État). Ces facteurs sont déterminés sur la base des données de marché. Les conditions d'acquisition de service et de performance attachées aux transactions ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la juste valeur.

3.14. Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation des dépenses nécessaires pour éteindre l'obligation actuelle à la date de clôture.

3.15. Crédit d'Impôt Recherche

Des Crédits d'Impôt Recherche (« CIR ») sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis pour bénéficier du CIR peuvent l'utiliser pour le paiement de l'impôt sur les sociétés de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, ainsi que dans les trois années suivantes. Si le montant de l'impôt n'est pas suffisant pour couvrir le montant

total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois années, la différence est remboursée par l'État en numéraire.

La Société utilise le CIR pour les dépenses de recherche engagées au cours de chaque exercice et comptabilise le montant en « Autres produits » pour le même exercice. Le CIR est soumis à une vérification par l'Administration fiscale française.

3.16. Autres aides publiques

La Société bénéficie d'aides publiques pour des programmes de recherche de pointe, menés par la Société seule ou en collaboration avec d'autres entités non liées. Ces aides publiques sont gérées par des entités publiques françaises, en particulier la « Banque Publique d'Investissement » (« Bpifrance »).

La Société, seule ou en collaboration avec d'autres entités non liées, conclut des accords pluriannuels afin de financer des programmes de recherches spécifiques. Ces accords peuvent comprendre uniquement des subventions, uniquement des avances remboursables, ou les deux. Les subventions et avances remboursables sont payées par versements fixes à des dates contractuelles prédéterminées, en général sous réserve de l'atteinte de points d'étape dépendant de l'état d'avancement de la recherche et de la documentation.

Les avances remboursables ne sont pas assujetties à intérêts. Leur remboursement est conditionné par le succès des projets financés par ces avances. Un remboursement minimum est toutefois contractuellement défini quelle que soit l'issue du projet.

En ce qui concerne les avances remboursables, celles-ci sont comptabilisées conformément à IAS 20 Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique. Ainsi, s'agissant d'avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs aux taux du marché, ces avances sont présentées en dettes financières et évaluées selon IAS 39 à la juste valeur puis au coût amorti. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi de l'avance remboursable ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention comptabilisée dans le poste « Autres produits ». Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi.

Les subventions et la part de subvention des avances conditionnelles reçues avant l'engagement des frais du programme de recherche sont comptabilisées en « Produits constatés d'avance » dans l'état de la situation financière, et ensuite, à mesure que les frais de recherche sont engagés, transférées au poste « Autres produits » du compte de résultat.

3.17. Classement des charges opérationnelles

Les charges de recherche et développement incluent les coûts liés au personnel, aux fournitures et aux installations de laboratoire, ainsi que les honoraires versés aux non-salariés et à des entités menant des activités de recherche et développement pour le compte de la Société.

Les frais commerciaux, généraux et administratifs regroupent les fonctions de Direction générale et de support dans les

domaines de l'administration, du développement de l'activité, de la propriété intellectuelle, de la finance, des affaires juridiques et des ressources humaines. Les coûts administratifs comprennent également les coûts liés aux installations et aux frais de service, d'autres services professionnels, les frais de recrutement et les frais liés au maintien de brevets.

3.18. Impôts sur le résultat

L'impôt sur le résultat (charge ou produit) comprend la charge (le produit) d'impôt exigible et la charge (le produit) d'impôt différé.

L'impôt différé est déterminé et comptabilisé pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable des actifs et passifs et leurs bases fiscales. Les pertes fiscales pouvant être

reportées prospectivement ou rétrospectivement peuvent également être comptabilisées en actifs d'impôts différés.

Les taux d'imposition applicables à la clôture sont utilisés pour déterminer les impôts différés.



Un actif d'impôts différés n'est comptabilisé que dans la mesure où il est probable que la Société disposera de bénéfices futurs imposables suffisants pour les récupérer. La Société n'a pas

enregistré d'actifs d'impôts différés nets dans ses états financiers.

3.19. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives (BSA, stock-options et AGA attribués aux membres du personnel).

3.20. Secteurs opérationnels

L'application de la norme IFRS 8 a conduit la Société qui est mono-secteur à ne présenter qu'un seul secteur opérationnel : « Développement et commercialisation de produits thérapeutiques ».

Note 4 : Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles en milliers d'euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
– Brevets et licences	51	–	–	51
– Autres actifs incorporels	332	271	–	603
Immobilisations brutes	383	271	–	654
– Amortissement et dépréciation des brevets et licences	(250)	(132)	–	(382)
– Amortissement et dépréciation des autres actifs incorporels	–	–	–	–
Immobilisations nettes	133	139	–	272

Immobilisations incorporelles en milliers d'euros	31/12/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
– Brevets et licences	51	–	–	51
– Autres actifs incorporels	332	–	–	332
Immobilisations brutes	383	–	–	383
– Amortissement et dépréciation des brevets et licences	(112)	(138)	–	(250)
– Amortissement et dépréciation des autres actifs incorporels	–	–	–	–
Immobilisations nettes	271	(138)	–	133

L'augmentation des immobilisations incorporelles au cours de l'exercice 2021 s'explique principalement par :

- l'acquisition d'une licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile, le 11 juin 2021 auprès de la SATT Conectus ;
- la réalisation au cours de l'exercice d'une série documentaire dans le cadre du projet *Rare Disease Real Life*.

Les immobilisations incorporelles sont également constituées d'une licence exclusive concédée par la Société REGENXBIO en 2013 pour l'utilisation de certains brevets visant le vecteur AAVrh10. Jusqu'au 31 décembre 2018, cette licence accordée par la société REGENXBIO à LYSOGENE et concernant le vecteur AAVrh10 n'était pas amortie mais potentiellement dépréciée en cas de perte de valeur. Le brevet, objet de la licence, tombant dans le domaine public en 2022, il a été décidé d'amortir cette immobilisation incorporelle sur 3 ans à compter de l'exercice 2019, pour ramener sa valeur nette comptable à zéro à la date d'expiration du brevet.

Note 5 : Immobilisations corporelles

Immobilisations corporelles en milliers d'euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
– Installations techniques	28	11	–	39
– Autres actifs corporels	545	6	(4)	547
Immobilisations brutes	573	17	(4)	586
– Amortissement des installations techniques	(28)	(1)	–	(29)
– Amortissement et dépréciation des autres actifs corporels	(219)	(58)	3	(274)
Immobilisations nettes	326	(42)	(1)	283

Immobilisations corporelles en milliers d'euros	31/12/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
– Installations techniques	28	–	–	28
– Autres actifs corporels	512	33	–	545
Immobilisations brutes	540	33	–	573
– Amortissement des installations techniques	(28)	–	–	(28)
– Amortissement et dépréciation des autres actifs corporels	(164)	(55)	–	(219)
Immobilisations nettes	348	(22)	–	326

Aucun actif n'a été donné en garantie de passif financier. Il n'y a aucune réserve sur la propriété des actifs corporels.

Note 6 : Droits d'usage des actifs loués

Droits d'usage des actifs loués en milliers d'euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
– Valeur brute	1 533	–	–	1 533
– Amortissements	(262)	(173)	–	(435)
Valeur nette	1 271	(173)	–	1 098

Droits d'usage des actifs loués en milliers d'euros	31/12/2019	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
– Valeur brute	1 518	15	–	1 533
– Amortissements	(91)	(171)	–	(262)
Valeur nette	1 427	(156)	–	1 271

Le droit d'usage des actifs loués correspond principalement à la valeur actualisée des loyers et des coûts directs initiaux associés au bail du Siège social de la Société (18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-Sur-Seine). Ce droit est amorti annuellement.

Note 7 : Actifs financiers

Actifs financiers en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Dépôts et cautionnements versés	48	129
– Contrats de liquidité	116	91
Total actifs financiers	164	220

Les dépôts et cautionnements versés correspondent aux dépôts de garantie liés au bail commercial. Le dépôt de garantie lié à un contrat de portage d'un montant de 80 milliers d'euros a été intégralement remboursé au cours de l'exercice suite à la résiliation de ce contrat.

**Note 8 : Autres actifs non courants**

Autres actifs non courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Avances versées à la commande aux fournisseurs	450	450
Total autres actifs non courants	450	450

Les actifs non courants correspondent à des avances versées en 2020 à un prestataire dans le cadre du démarrage de l'étude clinique avec LYS-GM101.

Note 9 : Autres actifs courants

Autres actifs courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Créances clients	196	67
– Créances de TVA	305	338
– Charges constatées d'avances et autres actifs courants	1 440	687
– Autres créances	3 235	6 112
Total autres actifs courants	5 176	7 204

Au 31 décembre 2021, les autres créances concernent essentiellement le Crédit d'Impôt Recherche dont la créance s'élève à 3 219 milliers d'euros. La Société remplissant les conditions nécessaires pour bénéficier du remboursement immédiat sans délai de carence de 3 ans, cette créance a été classée en « actifs courants ». En effet, la Société répondant à la définition communautaire des petites et moyennes entreprises (« SME ») et en l'absence de résultat imposable, ces créances sont remboursables l'année suivant celle de leur constatation.

En 2020 ce poste comprenait également des avoirs à recevoir d'un partenaire industriel dans le cadre d'un différend commercial. Compte tenu du dénouement du litige en juin 2021 (Cf. Note 1.2), ces avoirs ne sont plus activés.

Les charges constatées d'avance sont essentiellement constituées d'avances faites au titre de contrats portant sur des travaux de recherche et développement pour 1 306 milliers d'euros au 31 décembre 2021, contre 563 milliers d'euros au 31 décembre 2020. Les charges relatives à ces contrats sont reconnues en fonction de l'estimation de la Société quant à l'avancement des travaux, engendrant la comptabilisation de charges constatées d'avance ou de factures non parvenues, en fonction du niveau de facturation desdits travaux. Sur l'exercice 2021, plusieurs avances ont été versées au prestataire en charge de la fabrication du médicament LYS-GM101.

Note 10 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Trésorerie et équivalents de trésorerie en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Trésorerie et comptes bancaires en EURO	12 044	15 787
– Trésorerie et comptes bancaires en USD	231	2 914
– Trésorerie et comptes bancaires en GBP	61	79
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	12 336	18 780

Au 31 décembre 2021, les disponibilités de la Société sont composées exclusivement de comptes courants bancaires.

Note 11 : Capitaux propres**11.1. Évolution du capital social**

Au 31 décembre 2021, le capital social est composé d'actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,30 euro par action.

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2020 :

Nature des mouvements en milliers d'euros	Date de transaction	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Valeur nominale
Au 1^{er} janvier 2020		13 656 259	4 097	46 547	0,3
– Augmentation de capital	18/03/20	2 731 251	819	6 910	–
– Augmentation de capital (AGA-2017 T2)	01/06/20	33 885	10	(10)	–
– Augmentation de capital (AGA-2018 T2)	03/07/20	33 750	10	(10)	–
– Augmentation de capital (AGA-2018)	13/12/20	385 959	116	(116)	–
– Paiements en actions		–	–	1 900	–
– Coût des transactions		–	–	(578)	–
Au 31 décembre 2020		16 841 104	5 052	54 643	0,3
– Imputation du report à nouveau débiteur sur les primes d'émission		–	–	(43 973)	–
– Emission de BSA (BSA 01-2021)	19/01/21	–	–	26	–
– Augmentation de capital (AGA-2018)	03/07/21	33 750	10	(10)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019)	03/07/21	159 498	48	(48)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-1)	06/12/21	75 796	23	(23)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-2)	06/12/21	75 795	23	(23)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-3)	06/12/21	60 637	18	(18)	–
– Paiements en actions		–	–	1 901	–
Au 31 décembre 2021		17 246 580	5 174	12 475	0,3

Évolution du capital en 2020

- Le 18 mars 2020, la Société a procédé à une augmentation de capital libérée en numéraire et réservée au profit de la société d'investissement OrbiMed Advisors LLC et de la Société Sarepta Therapeutics Inc. Cette opération s'est traduite par une émission de 2 731 251 actions ordinaires nouvelles de 0,3 euro de valeur nominale assortie d'un prime d'émission de 6 910 066 euros sur laquelle sont imputés des coûts de transaction à hauteur de 578 363 euros.
- Le 1^{er} juin 2020, 33 885 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2017). En conséquence, le capital social a augmenté de 10 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.
- Le 3 juillet 2020, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018). En conséquence, le capital social a augmenté de 10 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.
- Le 13 décembre 2020, 65 692 et 320 267 actions gratuites ont été acquises respectivement par les salariés de la Société et par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2018). En conséquence, le capital social a augmenté de 116 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.

Évolution du capital en 2021

- Lors de l'Assemblée générale du 25 juin 2021, il a été décidé d'imputer les pertes figurant aux Réserves sur le compte Primes d'émission à concurrence de 43 973 312 euros.
- Le 3 juillet 2021, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018). En conséquence, le capital a augmenté de 10 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.
- Le 3 juillet 2021, 159 498 actions gratuites ont été acquises par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2019). En conséquence, le capital augmenté de 48 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.
- Le 6 décembre 2021, 75 796 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-1). En conséquence, le capital social a augmenté de 23 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.

- Le 6 décembre 2021, 75 795 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-2). En conséquence, le capital social a augmenté de 23 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.
- Le 6 décembre 2021, 60 637 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-3). En conséquence, le capital social a augmenté de 18 milliers d'euros et la prime d'émission a diminué d'autant.

11.2. Instruments de capitaux propres

Les nouveaux instruments émis en 2021 sont les suivants :

- Le 19 janvier 2021 : 44 000 bons de souscription d'actions (« BSA 2021 ») ont été émis au profit de deux administrateurs de la Société. La charge relative à ce plan s'élève à 12 milliers d'euros au 31 décembre 2021.
- Le 19 avril 2021 : 248 211 actions gratuites (« AGA 2021-1 ») ont été émises au profit des salariés et 160 769 actions gratuites (« AGA 2021-2 ») au profit de la Présidente-Directrice Générale. La charge relative à ces plans s'élève à 330 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Les caractéristiques de ces instruments sont présentées en note 20.

Date	Type	Nombre de bons/actions émis au 31/12/2020	Nombre de bons/actions émis en 2021	Nombre de bons/actions annulés ou exercés au 31/12/2021	Nombre de bons/actions restant au 31/12/2021	Nbre max. d'actions pouvant être émis	Prix d'exercice par action en euros	Date limite d'exercice
14/04/2015	BSA 2015-1	18 822	–	9 411	9 411	94 110	3	13/04/2025
28/05/2015	BSA 2015-2	28 234	–	28 234	–	–	3	27/05/2025
23/11/2016	AGA 2016	518 369	–	518 369	–	–	–	23/11/2020
23/11/2016	BSA 2016	23 567	–	–	23 567	23 567	5,76	22/11/2026
23/11/2016	SO 2016	235 670	–	141 402	94 268	94 268	5,76	22/11/2026
30/03/2017	AGA 03-2017	96 526	–	96 526	–	–	–	29/03/2018
30/03/2017	BSA 03-2017	68 947	–	–	68 947	68 947	5,37	29/03/2027
30/03/2017	SO 03-2017	43 627	–	43 627	–	–	5,6	29/03/2027
14/11/2017	AGA 11-2017	271 526	–	271 526	–	–	–	13/11/2027
14/11/2017	SO 11-2017	20 000	–	20 000	–	–	4,68	13/11/2027
22/03/2018	BSA 03-2018	22 000	–	–	22 000	22 000	3,37	21/03/2028
11/05/2018	BSA 05-2018	22 000	–	22 000	–	–	2,24	10/05/2028
03/07/2018	AGA 07-2018	135 000	–	101 250	33 750	33 750	–	03/07/2022
25/10/2018	BSA 10-2018	22 000	–	22 000	–	–	1,63	24/10/2028
13/12/2018	AGA 12-2018	387 059	–	387 059	–	–	–	13/12/2020
13/12/2018	SO 12-2018	12 059	–	–	12 059	12 059	1,59	12/12/2028
03/07/2019	AGA 07-2019	159 498	–	159 498	–	–	–	03/07/2021
25/09/2019	BSA 2019	44 000	–	44 000	–	–	1,38	25/09/2029
06/12/2019	AGA 12-2019-1	151 591	–	75 796	75 795	75 795	–	06/12/2024
06/12/2019	AGA 12-2019-2	75 795	–	75 795	–	–	–	06/12/2022
06/12/2019	AGA 12-2019-3	122 273	–	61 637	60 636	60 636	–	06/12/2024
21/04/2020	AGA 12-2019-3	183 960	–	66 168	117 792	117 792	–	21/04/2022
21/04/2020	AGA 12-2019-4	445 668	–	–	445 668	445 668	–	21/04/2022
21/04/2020	AGA 12-2019-5	1 620	–	520	1 100	1 100	–	21/04/2022
24/09/2020	AGA 2020-1	16 421	–	–	16 421	16 421	–	24/09/2022
24/09/2020	SO 2020	21 792	–	–	21 792	21 792	2,25	24/09/2022
19/01/2021	BSA 01-2021	–	44 000	–	44 000	44 000	2,75	18/01/2023
19/04/2021	AGA 2021-1	–	248 211	21 000	227 211	227 211	–	19/04/2023
19/04/2021	AGA 2021-2	–	160 769	–	160 769	160 769	–	19/04/2023
Total		3 148 024	452 980	2 165 818	1 435 186	1 519 885		

11.3. Actions propres

Au 31 décembre 2021, la Société possède 53 573 actions propres, portées en diminution des capitaux propres pour un montant de 102 milliers d'euros.

Note 12 : Emprunts et dettes financières**12.1. Dettes financières courantes et non courantes**

Dettes financières en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
Dettes financières non courantes		
– Avances remboursables	941	276
– Emprunts auprès des établissements de crédit - Part non courante	7 641	–
– Obligations locatives non courantes	966	1 140
Dettes financières non courantes	9 548	1 416
Dettes financières courantes		
– Avances remboursables	181	166
– Obligations locatives courantes	173	171
– Autres dettes financières	–	–
Dettes financières courantes	354	337
Total	9 902	1 753

Les emprunts et dettes financières sont principalement composées de financements non dilutifs obtenus au cours de l'exercice 2021 (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel), à savoir :

- un Prêt Garanti par l'État (« PGE ») de 5 M€ (4,8 millions d'euros nets de frais). Ce prêt garanti par l'État français à hauteur de 90 % sera amorti sur 5 ans à partir de mars 2023 ;
- un prêt Innovation de 3 millions d'euros accordé par Bpifrance, destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Ce prêt sera amorti sur 5 ans à partir de juin 2024.

**12.2. Avances remboursables**

Avances remboursables en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
Avance 1		
– Montants reçus	–	58
– Montants remboursés	–	(60)
– Actualisation	–	2
Total de l'avance 1	–	–
Avance 2		
– Montants reçus	442	501
– Montants remboursés	(190)	(95)
– Actualisation	24	36
Total de l'avance 2	276	442
Avance 3		
– Montants reçus	900	–
– Subventions	(54)	–
Total de l'avance 3	846	–
Total des avances		
– Montants reçus	1 342	559
– Montants remboursés	(190)	(155)
– Subventions	(54)	–
– Actualisation	24	38
Total des avances	1 122	442
Avances remboursables en milliers d'euros		
	31/12/2021	31/12/2020
Avance 1		
– Part courante	–	–
– Part non courante	–	–
Total de l'avance 1	–	–
Avance 2		
– Part courante	181	166
– Part non courante	95	276
Total de l'avance 2	276	442
Avance 3		
– Part courante	–	–
– Part non courante	846	–
Total de l'avance 3	846	–
Total des avances		
– Part courante	181	166
– Part non courante	941	276
Total des avances	1 122	442

Les avances remboursables sont contractées avec Bpifrance Financement (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel). Ces contrats financent les programmes de recherche débouchant sur une application

technique ou technologique. Le montant global de l'avance pour la totalité du programme est fixé dans le contrat. Il est versé en partie à la signature du contrat et ensuite, en fonction de franchissements d'étapes, selon des paiements échelonnés sur

des périodes pouvant s'étendre sur plusieurs années. Ces contrats incluent généralement des taux d'intérêt inférieurs à ceux du marché. Le remboursement des avances et des intérêts est contractuellement exigé en cas de succès scientifique. Un échec scientifique est déterminé en accord entre les parties sur la base de l'impossibilité de parvenir à un débouché technique ou technologique à partir des travaux effectués. Dans ce cas, la dette est effacée, hors le montant forfaitaire minimum prévu contractuellement avec Bpifrance Financement.

Une dette financière est reconnue suite aux montants versés à la signature ou après le franchissement d'étapes. Conformément à

IAS 39 et IAS 20, ces avances ont été comptabilisées à leur juste valeur. Comme il est décrit dans la note 3.16 « Autres aides publiques », l'avantage dû à des taux appliqués aux avances inférieurs à ceux du marché, est considéré comme une subvention et comptabilisé comme tel. La charge d'intérêt correspondante est calculée sur la base des taux du marché et ajoutée à la dette financière. Le taux d'intérêt du marché appliqué à la Société est de 9,12 %, correspondant au taux d'intérêt implicite des obligations convertibles émises par la Société en 2013. Ce taux a été appliqué pour les deux avances Bpifrance Financement.

Avance 1

Le 2 février 2013, une avance remboursable de Bpifrance Financement a été obtenue d'un montant maximum de 300 milliers d'euros pour financer « l'évaluation de l'efficacité chez l'homme d'un thérapie génique contre la maladie de Sanfilippo de type A ». LYSOGENE a reçu un montant de

120 milliers d'euros en août 2013, puis 180 milliers d'euros en novembre 2014.

Cette avance est intégralement remboursée.

Avance 2

Le 12 novembre 2015, une avance remboursable de Bpifrance Financement a été obtenue d'un montant maximum de 950 milliers d'euros pour financer la « Préparation de l'étude pivot de la thérapie génique LYS-SAF302 contre la MPS IIIA ». Un montant de 650 milliers d'euros a été reçu le 17 novembre 2015, puis 300 milliers d'euros en août 2017 dans la mesure où le projet a été clôturé (le budget et les phases de ce projet ayant été réalisés au 31 décembre 2017).

Le projet étant un succès technique compte tenu de la réalisation du programme, cette avance est remboursable au cours de la période 2018-2022. Au 31 décembre 2021, la Société a remboursé 665 milliers d'euros.

Avance 3

Le 23 novembre 2021, une avance remboursable de Bpifrance Financement a été obtenue d'un montant de 1 300 milliers d'euros, pour financer la « Préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile ». Un montant de 900 milliers d'euros a été reçu en novembre 2021 et 400 milliers d'euros devraient l'être en août 2024.

Cette avance remboursable est soumise à un taux d'intérêt inférieur au marché. Si le projet est un succès, cette avance devra être remboursée au cours de la période 2025-2029. En cas d'échec, un montant forfaitaire de 520 milliers d'euros devra être remboursé.

12.3. Échéancier des emprunts et dettes financières

Echéancier en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
Avances remboursables		
– à moins d'un an	181	166
– d'un à cinq ans	941	276
– à plus de cinq ans	–	–
Total des avances remboursables	1 122	442
Emprunts auprès des établissements de crédit		
– à moins d'un an	–	–
– d'un à cinq ans	6 098	–
– à plus de cinq ans	1 543	–
Total des emprunts auprès des établissements de crédit	7 641	–
Obligations locatives		
– à moins d'un an	173	171
– d'un à cinq ans	705	698
– à plus de cinq ans	261	442
Total des contrats de location-financement	1 139	1 311
Total des financements		
– à moins d'un an	354	337
– d'un à cinq ans	7 744	974
– à plus de cinq ans	1 804	442
Total des financements	9 902	1 753

Pour les avances remboursables, les échéances ont été déterminées par l'échéancier contractuel pour les programmes encore actifs en supposant que ces programmes seront réussis selon les termes définis dans chaque contrat.

Note 13 : Provisions pour risques et charges

Provisions pour risques et charges en milliers d'euros	31/12/2020	Dotations	Reprises / utilisation	Impact lié à l'actualisation	Changement de méthode	31/12/2021
– Provisions pour indemnités de départ à la retraite	408	172	–	(312)	(169)	99
– Provisions pour litiges	1 203	63	(1 203)	–	–	63
Total provisions	1 611	235	(1 203)	(312)	(169)	162
Dont courant	1 203	63	(1 203)	–	–	63
Dont non courant	408	172	–	(312)	(169)	99

Provisions pour risques et charges en milliers d'euros	31/12/2019	Dotations	Reprises / utilisation	Changement de méthode	31/12/2020
– Provisions pour indemnités de départ à la retraite	227	181	–	–	408
– Provisions pour litiges	1 896	–	(693)	–	1 203
Total provisions	2 123	181	(693)	–	1 611
Dont courant	1 896	–	(693)	–	1 203
Dont non courant	227	181	–	–	408

Provisions pour indemnités de départ à la retraite

En France, les charges de retraite sont généralement financées par les cotisations des employeurs et des employés et sont comptabilisées comme des régimes à prestations définies, les cotisations de l'employeur étant comptabilisées en charges lorsqu'elles sont engagées. Aucun fonds n'a été constitué pour couvrir l'engagement correspondant aux indemnités de départ à la retraite.

La loi française oblige l'employeur à payer une indemnité fixe au salarié lors de son départ à la retraite. Cette indemnité est basée sur l'ancienneté et la rémunération de l'employé au moment de son départ. Cet avantage n'est pas acquis avant le départ à la retraite. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés, en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Les principales hypothèses utilisées pour l'évaluation des engagements de retraite sont les suivantes :

Hypothèses	31/12/2021	31/12/2020
– Augmentation des salaires	3 %	6 %
– Taux d'actualisation	0,98 %	0,34 %
– Hypothèse de retraite	Départ volontaire	Départ volontaire
– Age de départ à la retraite	64 ans	64 ans

Le taux d'actualisation est basé sur les taux de rendement d'obligations de première qualité à la fin de la période comptable.

Le tableau suivant détaille les éléments permettant le passage des soldes d'ouverture des passifs enregistrés au titre des régimes à prestations définies aux soldes de clôture.

Évolution de l'engagement en milliers d'euros

	31/12/2021	31/12/2020
Dette actuarielle au 1^{er} janvier	408	227
– Coût des services rendus	171	110
– Coût financier	1	1
– Écarts actuariels	(312)	70
– Impact Agenda Décision IFRS IC IFRIC Update (IAS 19)	(169)	–
Dette actuarielle au 31 décembre	99	408

La sensibilité des provisions retraites à une variation du taux d'actualisation de plus ou moins 0,25% est non significative comme présentée ci-dessous :

Sensibilité de l'engagement au taux d'actualisation en milliers d'euros	Taux d'actualisation -0,25 %	Taux d'actualisation +0,25 %
Variation de l'engagement	3	(3)

Autres provisions

La provision pour risques et charges de 1 203 milliers d'euros comptabilisée au 31 décembre 2020 a été intégralement reprise à la suite du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel (Cf. Note 1.2).

Note 14 : Dettes d'exploitation**Dettes d'exploitation en milliers d'euros**

	31/12/2021	31/12/2020
– Dettes fournisseurs	1 440	3 836
– Factures non parvenues	2 912	1 121
Total dettes d'exploitation	4 352	4 957

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 1 440 milliers d'euros, en forte diminution par rapport à 2020 du fait du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel et de l'élimination de la dette associée.

Le montant des factures non parvenues est principalement constitué de travaux sur des projets de développement scientifiques en cours. L'augmentation sur l'exercice 2021 est essentiellement due à l'intensification des travaux sur le candidat médicament LYS-GM101.

Note 15 : Autres passifs courants

Autres passifs courants en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Dettes sociales	1 471	1 927
– Dettes fiscales	402	414
– Autres créditeurs	7 868	10 924
Total autres passifs courants	9 741	13 265

Les autres créditeurs sont principalement constitués des paiements d'avance effectués par SAREPTA dans le cadre de l'accord de licence relatif à LYS-SAF302 signé en octobre 2018 avec LYSOGENE. Leur reconnaissance en chiffre d'affaires se

fait suivant la méthode à l'avancement telle que prévue par la norme IFRS 15, ce qui réduit d'autant le poste autres créditeurs à chaque exercice. Ce compte sera soldé en 2022 compte tenu de la résiliation du contrat de partenariat (Cf. Note 1.2).

Note 16 : Juste valeur des instruments financiers

Le tableau suivant montre la valeur comptable et la juste valeur des actifs financiers et des passifs financiers. Il n'inclut pas d'informations sur la juste valeur des actifs financiers et des passifs financiers qui ne sont pas évalués à la juste valeur dans la mesure où la valeur comptable peut être raisonnablement assimilée à la juste valeur.

Juste valeur au 31/12/2021 en milliers d'euros	Valeur bilan	JV par résultat	Dépôts et caution.	Coût amorti	31/12/2021
Actifs financiers					
– Actifs financiers à long terme	164	–	164	–	164
– Créances clients	196	–	–	196	196
– Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 336	12 336	–	–	12 336
Total actifs financiers	12 696	12 336	164	196	12 696
Dettes financières					
– Dettes financières non courantes	9 548	–	–	9 548	9 548
– Emprunts courants	354	–	–	354	354
– Fournisseurs et comptes rattachés	4 352	–	–	4 352	4 352
Total dettes financières	14 254	–	–	14 254	14 254

Juste valeur au 31/12/2020 en milliers d'euros	Valeur bilan	JV par résultat	Dépôts et caution.	Coût amorti	31/12/2020
Actifs financiers					
– Actifs financiers à long terme	220	–	220	–	220
– Créances clients	67	–	–	67	67
– Trésorerie et équivalents de trésorerie	18 780	18 780	–	–	18 780
Total actifs financiers	19 067	18 780	220	67	19 067
Dettes financières					
– Dettes financières non courantes	1 416	–	–	1 416	1 416
– Emprunts courants	337	–	–	337	337
– Fournisseurs et comptes rattachés	4 957	–	–	4 957	4 957
Total dettes financières	6 710	–	–	6 710	6 710

Note 17 : Autres produits d'exploitation

Autres produits d'exploitation en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Crédit d'Impôt Recherche	3 219	3 076
– Subventions	–	–
– Autres	269	137
Total autres produits d'exploitation	3 488	3 213

Note 18 : Charges d'exploitation

Charges d'exploitation en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
Frais de recherche et développement		
– Charges de personnel	(4 382)	(4 964)
– Achats et charges externes	(10 824)	(11 081)
– Autres	(455)	(262)
Total frais de recherche et développement	(15 661)	(16 307)
Frais administratifs et commerciaux		
– Charges de personnel	(2 511)	(2 235)
– Achats et charges externes	(1 889)	(2 620)
– Autres	(449)	(497)
Total frais administratifs et commerciaux	(4 849)	(5 352)
Total charges d'exploitation	(20 510)	(21 659)

Les charges d'exploitation diminuent entre l'exercice clos au 31 décembre 2020 et l'exercice clos au 31 décembre 2021, passant de 21 659 milliers d'euros à 20 510 milliers d'euros. Leur évolution s'analyse comme suit :

Frais de recherche et développement**Achats et charges externes dédiés à la R&D**

Pour l'exercice 2021, les achats et charges externes dédiés à la R&D s'établissent à 10 824 milliers d'euros en diminution de 257 milliers d'euros par rapport à 2020.

Cette baisse s'explique par la fin des campagnes de production des lots cliniques de Phase 1/2 du candidat médicament LYS-GM101 et la diminution des dépenses cliniques relatives au

candidat médicament LYS-SAF302 suite à l'achèvement du traitement des patients en mars 2020. Ce poste inclut le versement par la Société de 2,1 millions d'euros (hors intérêts financiers) à un partenaire industriel dans le cadre du dénouement d'un litige commercial, en partie compensés par une reprise du solde de la provision pour risques de 1,2 million d'euros constituée en 2019.

Frais administratifs et commerciaux**Achats et charges externes et autres frais administratifs et commerciaux**

Les achats et charges externes et autres frais administratifs et commerciaux se composent notamment des honoraires liés aux prestations de tiers concernant les aspects juridique, comptable, communication et financement et des frais liés à l'hébergement de la Société (location des locaux).

Pour l'exercice 2021, ils s'élèvent à 1 889 milliers d'euros, en baisse de 731 milliers d'euros par rapport à 2020. Cette diminution s'explique par une base de comparaison élevée en 2020, année pendant laquelle la Société a notamment mené des activités de business développement pour renforcer son pipeline et procédé à la refonte totale de son site internet.

**Charges de personnel**

Les charges de personnel s'analysent comme suit :

Charges de personnel en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Salaires et charges	(4 820)	(5 188)
– Engagements de retraite (dépenses)	(172)	(111)
– Charges liées aux paiements en actions	(1 901)	(1 900)
Total charges de personnel	(6 893)	(7 199)

Charges de personnel dédiées à la R&D

Les charges de personnel dédiées à la R&D s'établissent à 4 382 milliers d'euros pour l'exercice 2021 à comparer à une charge de 4 964 milliers d'euros pour 2020. Cette baisse s'explique principalement par l'impact de la variation des effectifs.

Charges de personnel administratives et commerciales

Les charges de personnel administratives et commerciales s'élèvent à 2 511 milliers d'euros en 2021, en hausse par rapport à 2020 principalement du fait de l'émission de nouveaux plans d'actions gratuites au profit des salariés.

Note 19 : Charges liées aux paiements en actions

Les BSPCE ("Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise"), les Attributions d'Actions Gratuites (« AGA ») et les Options de Souscription (« Stock-Options ») sont des instruments de capital accordés aux employés de la Société.

Les BSA ("Bons de Souscription d'Actions") sont des instruments de capital accordés aux membres du Conseil d'administration, aux consultants externes et aux scientifiques impliqués dans les travaux de recherche de LYSOGENE.

Ces plans permettent aux détenteurs d'actions acquises de souscrire à une augmentation de capital de LYSOGENE à un prix d'exercice prédéterminé.

Le 13 décembre 2016, le Conseil d'administration de la Société a constaté la nullité de l'intégralité des BSPCE existants à date et la renonciation de leurs porteurs à ces BSPCE. S'agissant d'une annulation à l'initiative de la Société, la charge IFRS 2 liée à ces BSPCE a été intégralement constatée en charges à la date d'annulation.

Le tableau ci-dessous récapitule les impacts relatifs à ces plans dans le compte de résultat par année fiscale :

Charges liées aux paiements en actions en milliers d'euros	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
– BSPCE 2014-1	(6)	(22)	–	–	–	–	–
– BSPCE 2015-1	107	152	–	–	–	–	–
– BSPCE 2015-2	5	12	–	–	–	–	–
– BSA 2015-1	48	42	19	16	(8)	–	–
– AGA 2016	–	331	2 139	373	78	–	–
– SO 2016	–	59	313	53	53	22	–
– BSA 2016	–	5	42	22	12	5	–
– AGA 03-2017	–	–	393	131	–	–	–
– BSA 2017	–	–	144	–	–	–	–
– SO 2017	–	–	3	–	–	–	–
– AGA 11-2017	–	–	112	588	124	45	(69)
– BSA 03-2018	–	–	–	11	6	4	2
– BSA 05-2018	–	–	–	6	7	–	–
– AGA 07-2018	–	–	–	73	112	59	30
– SO 2018	–	–	–	–	4	4	–
– AGA 12-2018	–	–	–	16	300	284	–
– AGA 07-2019	–	–	–	–	79	159	80
– AGA 12-2019-1	–	–	–	–	7	97	92
– AGA 12-2019-2	–	–	–	–	4	61	56
– AGA 12-2019-3	–	–	–	–	6	78	73
– AGA 04-2020	–	–	–	–	–	1 073	1 260
– SO 09-2020	–	–	–	–	–	4	16
– AGA 09-2020	–	–	–	–	–	5	19
– BSA 01-2021	–	–	–	–	–	–	12
– AGA 04-2021	–	–	–	–	–	–	330
Total charges liées aux paiements en actions	154	579	3 165	1 289	785	1 900	1 901

AGA 2016 - Date d'acquisition	23/11/2017	23/11/2018	23/11/2019	23/11/2020
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016
– Date d'expiration du plan	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026
– Nombre d'actions gratuites attribuées	221 246	84 819	33 210	0
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	7,9	7,9	7,9	7,9
– Durée de vie moyenne	5,5	6,0	6,5	7,0
– Taux sans risque	-0,03 %	-0,03 %	-0,03 %	-0,03 %
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	7,9	7,9	7,9	7,9
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	1 747,8	670,1	262,4	0,0



BSA 2016 - Date d'acquisition	23/11/2017	23/11/2018	23/11/2019	23/11/2020
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016
– Date d'expiration du plan	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026
– Nombre de BSA attribués	5 892	5 892	5 892	5 892
– Nombre d'actions exerçables par BSA	1	1	1	1
– Prix de souscription en €	0,57	0,57	0,57	0,57
– Prix d'exercice en €	5,76	5,76	5,76	5,76
– Méthode d'évaluation utilisée	Black-Scholes			
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	7,90	7,90	7,90	7,90
– Volatilité attendue	47 %	47 %	47 %	47 %
– Durée de vie moyenne du BSA	5,50	6,00	6,50	7,00
– Taux sans risque	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne du BSA en €	3,5	3,6	3,7	3,8
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	20,4	21,0	21,6	22,2

SO 2016 - Date d'acquisition	23/11/2017	23/11/2018	23/11/2019	23/11/2020
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016	23/11/2016
– Date d'expiration du plan	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026	23/11/2026
– Nombre de SO attribués	23 567	23 567	23 567	23 567
– Nombre d'actions exerçables par SO	1	1	1	1
– Prix de souscription en €	N/A	N/A	N/A	N/A
– Prix d'exercice en €	5,8	5,8	5,8	5,8
– Méthode d'évaluation utilisée	Black-Scholes			
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	7,9	7,9	7,9	7,9
– Volatilité attendue	47 %	47 %	47 %	47 %
– Durée de vie moyenne du SO	5,5	6,0	6,5	7,0
– Taux sans risque	-0,03 %	-0,03 %	-0,03 %	-0,03 %
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne du SO en €	4,0	4,1	4,2	4,3
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	94,9	97,5	99,9	115,2

AGA 11-2017 - Date d'acquisition	14/11/2018	09/05/2019	14/11/2019	09/05/2020	09/05/2021
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017
– Date d'expiration du plan	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017	14/11/2017
– Nombre d'actions gratuites attribuées	102 860	33 885	300	33 885	16 338
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	4,68	4,68	4,68	4,68	4,68
– Durée de vie moyenne	5,5	6,0	6,5	7,0	7,0
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	4,68	4,68	4,68	4,68	4,68
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	481,4	158,6	1,4	158,6	76,5

BSA 2018 - Date d'acquisition	22/03/2019	22/03/2020	22/03/2021	22/03/2022
BSA 2018				
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	22/03/2018	22/03/2018	22/03/2018	22/03/2018
– Date d'expiration du plan	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
– Nombre de BSA attribués	5 500	5 500	5 500	5 500
– Nombre d'actions exerçables par BSA	1	1	1	1
– Prix de souscription en €	0,18	0,18	0,18	0,18
– Prix d'exercice en €	3,37	3,37	3,37	3,37
– Méthode d'évaluation utilisée	Bjersund-Stensland			
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,03	2,03	2,03	2,03
– Volatilité attendue	28 %	28 %	28 %	28 %
– Durée de vie moyenne du BSA	5,5	6,0	6,5	7,0
– Taux sans risque	-0,26 %	-0,16 %	0,03 %	0,22 %
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne du BSA en €	1,0956	1,0956	1,0956	1,0956
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	6,0	6,0	6,0	6,0

AGA 07-2018 - Date d'acquisition	03/07/2019	03/07/2020	03/07/2021	03/07/2022
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	13/12/2018	03/07/2018	03/07/2018	03/07/2018
– Nombre d'actions gratuites attribuées	387 059	33 750	33 750	33 750
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	1,5	2	2	2
– Durée de vie moyenne	1	1	1	1
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	2,1	2,1	2,1	2,1
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	70,4	70,4	71,1	71,9

AGA 12-2018 - Date d'acquisition	13/12/2020
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	03/07/2018
– Nombre d'actions gratuites attribuées	33 750
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2
– Durée de vie moyenne	1
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	1,6
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	601,3



SO 12-2018 - Date d'acquisition	13/12/2020
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	13/12/2020
– Date d'expiration du plan	13/12/2020
– Nombre de SO attribués	12 059
– Nombre d'actions exerçables par SO	1
– Prix de souscription en €	N/A
– Prix d'exercice en €	1,68
– Méthode d'évaluation utilisée	Bjerk Sund-Stensland
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	7,9
– Volatilité attendue	34 %
– Durée de vie moyenne du SO	5,0
– Taux sans risque	0,91 %
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne du SO en €	0,6
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	7,7

AGA 07-2019 - Date d'acquisition	03/07/2021
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	03/07/2019
– Nombre d'actions gratuites attribuées	159 498
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	1,95
– Durée de vie moyenne	1
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	1,99
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	317,9

AGA 12-2019 - Date d'acquisition	06/12/2021	06/12/2022	06/12/2023
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	06/12/2019	06/12/2019	06/12/2019
– Nombre d'actions gratuites attribuées	75 796	37 898	37 897
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	1,57	1,57	1,57
– Durée de vie moyenne	1	1	1
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	1,6	1,62	1,64
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	121,6	61,4	62,1



AGA 12-2019 - Date d'acquisition	06/12/2021
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	06/12/2019
– Nombre d'actions gratuites attribuées	75 795
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	1,57
– Durée de vie moyenne	1
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	1,6
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	121,6

AGA 12-2019 - Date d'acquisition	06/12/2021	06/12/2022	06/12/2023
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	06/12/2019	06/12/2019	06/12/2019
– Nombre d'actions gratuites attribuées	61 137	30 568	30 568
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	1,57	1,57	1,57
– Durée de vie moyenne	1	1	1
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	1,6	1,62	1,64
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	98,1	49,6	50,1

AGA 04-2020 - Date d'acquisition	21/04/2022
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	21/04/2020
– Nombre d'actions gratuites attribuées	631 248
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	4,76
– Durée de vie moyenne	1
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	4,8651
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	3071,1

AGA 09-2020 - Date d'acquisition	24/09/2022
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	24/09/2020
– Nombre d'actions gratuites attribuées	16 421
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,21
– Durée de vie moyenne	2
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	2,26
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	37,1



SO 2020 - Date d'acquisition	24/09/2022
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	24/09/2020
– Date d'expiration du plan	24/09/2030
– Nombre de SO attribués	21 792
– Nombre d'actions exerçables par SO	1
– Prix de souscription en €	0
– Prix d'exercice en €	2,25
– Méthode d'évaluation utilisée	Bjersund-Stensland
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,21
– Volatilité attendue	63 %
– Durée de vie moyenne du SO	10
– Taux sans risque	-0,22 %
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne du SO en €	1,49
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	32,4

BSA 2021 - Date d'acquisition	19/01/2022	19/01/2023	19/01/2024	19/01/2024
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	19/01/2021	19/01/2021	19/01/2021	19/01/2021
– Date d'expiration du plan	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
– Nombre de BSA attribués	11 000	11 000	11 000	11 000
– Nombre d'actions exerçables par BSA	1	1	1	1
– Prix de souscription en €	0,59	0,59	0,59	0,59
– Prix d'exercice en €	2,75	2,75	2,75	2,75
– Méthode d'évaluation utilisée	Bjersund-Stensland			
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,51	2,51	2,51	2,51
– Volatilité attendue	62,50 %	62,50 %	62,50 %	62,50 %
– Durée de vie moyenne du BSA	1	2	3	4
– Taux sans risque	-0,51 %	-0,49 %	-0,44 %	-0,37 %
– Dividendes attendus	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Décote d'incessibilité	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
– Juste valeur moyenne du BSA en €	1,0761	1,0761	1,0761	1,0761
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	11,8	11,8	11,8	11,8



AGA 04-2021 - Date d'acquisition	19/04/2023
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	19/04/2021
– Nombre d'actions gratuites attribuées	227 211
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,51
– Durée de vie moyenne	2
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'inaccessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	2,56
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	580,5

AGA 04-2021 - Date d'acquisition	19/04/2023
– Date d'attribution (Conseil d'administration)	19/04/2021
– Nombre d'actions gratuites attribuées	160 769
– Cours du sous-jacent à la date d'attribution en €	2,51
– Durée de vie moyenne	2
– Dividendes attendus	0,00 %
– Décote d'inaccessibilité	0,00 %
– Juste valeur moyenne de l'AGA en €	2,49
– Juste valeur totale au 31/12/2021 en k€	410,8

Note 20 : Produits et charges financiers

Produits et charges financiers en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Gains de change	126	257
– Autres produits financiers	–	52
Total produits financiers	126	309
– Charges d'actualisation	(1)	(2)
– Intérêts financiers	(61)	(63)
– Pertes de change	(80)	(258)
– Autres charges financières	(302)	–
Total charges financières	(444)	(323)
Résultat financier	(318)	(14)

Le résultat financier est négatif sur l'exercice de 318 milliers d'euros, principalement constitué de :

- la comptabilisation en 2021 des intérêts financiers versés par la Société dans le cadre du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel pour 302 milliers d'euros;
- un gain net de change latent de 46 milliers d'euros sur le compte courant en USD.

**Note 21 : Impôt sur les sociétés****21.1. Charges ou produits d'impôt**

La Société est en situation déficitaire et ne supporte pas de charge d'impôt. Les crédits d'impôt dont elle bénéficie comprennent principalement le CIR. Ces crédits d'impôt constituent des produits non taxables et sont classés en autres produits opérationnels.

21.2. Impôts différés

La Société est en situation de pertes fiscales pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020. La recouvrabilité des impôts différés liés à ces pertes fiscales n'étant pas estimée probable dans les périodes à venir en raison des incertitudes inhérentes à l'activité de la Société, aucun impôt différé actif n'est reconnu aux 31 décembre 2021 et 2020. Les déficits cumulés au 31 décembre 2021 s'établissent à 74 490 milliers d'euros.

Note 22 : Engagements hors bilan**22.1. Engagements donnés**

Au 31 décembre 2021, la Société n'a aucun engagement hors bilan donné.

Au 31 décembre 2020, la Société n'a aucun engagement hors bilan donné.

22.2. Engagements reçus

Néant.

Note 23 : Parties liées**Rémunérations des principaux dirigeants**

Aux 31 décembre 2021 et 2020, les principaux dirigeants incluent la Présidente-Directrice Générale, la Directrice des affaires réglementaires, le Directeur financier, le Directeur scientifique, la Directrice des affaires médicales, la Directrice de l'accès patients et le Directeur des affaires techniques.

Rémunération des principaux dirigeants en milliers d'euros

	31/12/2021	31/12/2020
– Avantages à court terme (salaire fixe et variable)	2 604	3 067
– Avantages postérieurs à l'emploi	70	53
– Paiement IFRS 2	1 696	1 820
Total	4 370	4 940

Autres transactions avec les parties liées

Madame Carole Deffez, administratrice, s'est vu attribuer une rémunération au titre de son mandat de 45 milliers d'euros au titre des exercices 2021 et 2020. Madame Carole Deffez a reçu 22 000 BSA en janvier 2021. La charge liée à ces BSA s'élève à 6 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021.

Monsieur Mathieu Simon, administrateur, s'est vu attribuer une rémunération au titre de son mandat de 45 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021 et 35 milliers d'euros au titre de 2020.

Monsieur Philippe Goupit, administrateur, s'est vu attribuer une rémunération de 40 milliers d'euros au titre de son mandat au titre des exercices 2021 et 2020. Monsieur Philippe Goupit a reçu 22 000 BSA en janvier 2021. La charge liée à ces BSA s'élève à 6 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021.

Monsieur Peter Lichtlen, administrateur, s'est vu attribuer une rémunération au titre de son mandat de 40 milliers d'euros au titre des exercices 2021 et 2020. Monsieur Peter Lichtlen a reçu 22 000 BSA en mars 2018. La charge liée à ces BSA s'élève à 2 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021 et à 4 milliers d'euros au titre de l'exercice 2020.

Monsieur David Schilansky, administrateur, s'est vu attribuer une rémunération de 45 milliers d'euros au titre de son mandat au titre des exercices 2021 et 2020. Monsieur David Schilansky a reçu 23 567 BSA en novembre 2016. La charge liée à ces BSA s'élève à 0 millier d'euro au titre de 2021 et 5 milliers d'euros au titre de 2020.

Entreprises liées

Au 31/12/2021, il n'y a pas d'entreprise liée à LYSOGENE SA.

Note 24 : Résultat par action

Résultat par action	31/12/2021	31/12/2020
– Perte nette en milliers d'euros	(13 609)	(5 091)
– Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	16 873 817	15 799 304
Résultat par action	(0,81)	(0,32)

Le résultat des deux exercices se soldant par une perte, les AGA, SO et les BSA donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti-dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

Note 25 : Tableau des flux de trésorerie : variation du besoin en fonds de roulement

Variation du besoin en fonds de roulement en milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020
– Variation des actifs non courants	–	(450)
– Variation des créances clients	(130)	160
– Variation des actifs courants	2 494	409
– Variation de Crédit d'Impôt Recherche	30	(95)
– Variation des passifs courants	(4 548)	(11 138)
Total variation du besoin en fonds de roulement	(2 154)	(11 114)

Le dénouement du litige avec un partenaire industriel (Cf. Note 1.2) a à la fois un impact sur les actifs courants compte tenu de l'absence d'activation des avoirs à recevoir auparavant comptabilisés, et les passifs courants puisque la dette vis-à-vis du prestataire correspondante a été soldée.

La variation des passifs courants comprend également l'impact de la reconnaissance en chiffre d'affaires des avances de SAREPTA sur l'exercice.

Note 26 : Honoraires des Commissaires aux comptes

Au 31 décembre 2021 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	147,0	88,0 %	20,0	12,0 %	167
Services autres que la certification des comptes	–	–	–	–	–

Au 31 décembre 2020 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	154,0	91,1 %	15,0	8,9 %	169
Services autres que la certification des comptes	–	–	–	–	–

Note 27 : Événements postérieurs à la clôture

Le 11 janvier 2022, LYSOGENE a reçu la notification de la résiliation des accords de licence conclus avec SAREPTA pour le programme LYS-SAF302 dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IIIA (MPS IIIA). Cette résiliation, qui sera effective le 11 juillet 2022, fait suite à des discussions infructueuses pour le transfert à la Société de la responsabilité de la production du produit commercial au niveau mondial. Elle permettra à LYSOGENE de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de LYS-SAF302 aux

États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe, ainsi que la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit, qui avaient été cédés à SAREPTA.

Compte tenu de cette résiliation, la Société reconnaîtra en chiffre d'affaires sur l'exercice 2022, le solde des sommes versées par SAREPTA au titre du développement du programme LYS-SAF302 qui s'élèvera à environ 8 millions d'euros.



18.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

LEX & Associés
21, rue Viète
75017 PARIS

Deloitte & Associés
6, place de la Pyramide
92908 Paris - La Défense Cedex

LYSOGENE

Société Anonyme
18-20, rue Jacques Dulud
92200 Neuilly-sur-Seine

Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de Lysogène établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté pour l'Union Européenne

Exercice clos le 31 décembre 2021

Au Conseil d'Administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes de Lysogène et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2021 établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par dans l'Union européenne tels qu'ils sont joints au présent rapport (ci-après les « comptes annuels IFRS »).

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit de ces comptes annuels IFRS. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes annuels IFRS ont été arrêtés par le conseil d'administration le 30 mars 2022. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes annuels IFRS.

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 annuels IFRS ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels IFRS. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes annuels IFRS. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes annuels IFRS présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2021, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Ce rapport ne constitue pas le rapport légal prévu à l'article L.823-9 du code de commerce relatif aux comptes annuels établis selon les règles et principes comptables français.

Ce rapport est régi par la loi française. Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de nos diligences décrites ci-dessus ou du présent rapport.

Paris et Paris-la-Défense, le 19 avril 2022

Les commissaires aux comptes

Membres de la Compagnie Régionale de Paris et de Versailles

LEX & Associés
Lionel COHEN

Deloitte & Associés
Etienne ALIBERT

18.3 Dates des dernières informations financières

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2021.

18.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage

Dans le cadre de ses activités, la Société était en litige avec l'un de ses partenaires industriels depuis 2019 et avait constitué une provision pour risques et charges couvrant un risque maximal compris entre 3,5 et 5 millions de dollars. Le litige a été résolu en juin 2021 entraînant le versement par la Société de 2,8 millions de dollars au partenaire industriel.

Hormis le litige décrit ci-avant, la Société n'a été impliquée, au cours de la période de douze mois précédant la date

d'enregistrement du présent document d'enregistrement universel, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que cette dernière n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document d'enregistrement universel.

18.5 Changements significatifs de la situation financière

Néant.

[Page laissée intentionnellement vide]

Informations supplémentaires

19.1	Capital social	190
19.2	Actes constitutifs et statuts	201





19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2021, le capital s'élevé à 5 173 974 euros, divisé en 17 246 580 actions ordinaires de 0,30 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

19.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

19.1.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte

Au 31 décembre 2021, la Société détient 53 573 actions en propre (soit 0,31% du capital) *via* son contrat de liquidité mis en place en février 2020 et présenté ci-dessous, représentant une valeur nominale totale de 16 071,90 euros et une valeur comptable de 102 432 euros. Aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

L'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire de la Société en date du 25 juin 2021, dans sa 8^e résolution, a autorisé le Conseil d'administration à mettre en place un programme de rachat d'actions ne pouvant excéder 10 % du nombre total d'actions composant le capital social à la date de rachat par la Société, et ce, pour une durée de 18 mois. Cette autorisation a été conférée aux fins de permettre l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant et la Société, conforme à la pratique admise par la réglementation.

Dans ce contexte, la Société a signé un contrat de liquidité afin de limiter la volatilité journalière de l'action LYSOGENE, d'abord avec la société Gilbert Dupont le 6 février 2017 auquel il a été mis fin le 28 février 2020, puis avec la société Kepler Cheuvreux le 10 février 2020. Ce dernier contrat est conforme à la Charte de déontologie de l'AMAFI approuvée par la décision AMF du 21 mars 2011, et a été conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction. Les termes de ce contrat ont fait l'objet d'une approbation par le Conseil d'administration de la Société. À la date du 31 décembre 2021, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité : 53 573 titres et solde en espèces de 115 539,70 euros.

19.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription

Au 31 décembre 2021, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

19.1.4.1 Plans de bons de souscription d'actions

	BSA 2015	BSA 2015	BSA 2016	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2018	BSA 2018	BSA 2019	BSA 2021	Total
Date de l'assemblée	14/04/15	14/04/15	23/11/16	04/01/17	04/01/17	04/01/17	27/06/18	26/06/19	26/06/20	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	14/04/15	28/05/15	23/11/16	30/03/17	22/03/18	11/05/18	25/10/18	25/09/19	19/02/21	
Nombre total de BSA autorisés*	66 838		777 606	745 000	745 000	745 000	**		***	
Nombre total de BSA attribués	18 822	28 234	23 567	68 947	22 000	22 000	22 000	44 000	44 000	293 570
Nombre total d'actions pouvant être inscrites ou achetées	188 220	282 340	23 567	68 947	22 000	22 000	22 000	44 000	44 000	717 074
<i>Dont nombre pouvant être soucrits ou achetés par les mandataires sociaux</i>										
Annette Clancy****	94 110*****									
Olivier Danos*****	65 880			68 947						
David Schilansky			23 567							
Peter Lichtlen					22 000					
Rafaèle Tordjman						22 000*****				
Philippe Goupit							22 000*****		22 000	
Mathieu Simon								22 000*****		
Carole Deffez								22 000*****	22 000	
Nombre de bénéficiaires non mandataires	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-

	BSA 2015	BSA 2015	BSA 2016	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2018	BSA 2018	BSA 2019	BSA 2021	Total
Point de départ d'exercice des BSA	Note 1	Note 1	Note 2	Note 3	Note 4	Note 4	Note 4	Note 5	Note 6	
Date d'expiration des BSA	13/04/25	27/05/25	22/11/26	30/03/27	22/03/28	11/05/28	25/10/28	25/09/29	19/01/31	
Prix d'émission des BSA (€)	3	3	0,57	0,28	0,18	0,18	0,45	0,40	0,59	
Prix de l'exercice des BSA (€)	30	30	5,76	5,37	3,37	3,37	1,63	1,38	2,75	
Modalités d'exercice	Note 1	Note 1	Note 2	Note 3	Note 4	Note 4	Note 4	Note 5	Note 6	
Nombre de BSA exercés	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nombre total de BSA annulés ou caducs	9 411	28 234	-	-	-	22 000	22 000	44 000	-	125 645
Nombre total de BSA attribués restant	9 411	-	23 567	68 947	22 000	-	-	-	44 000	167 925
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	94 110	-	23 567	68 947	22 000	-	-	-	44 000	252 624

* Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale.

** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 10% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

*** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 7,5% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

**** Annette Clancy a démissionné de son mandat d'administrateur de la Société avec effet au 25 septembre 2019.

***** Olivier Danos a démissionné de son mandat d'administrateur de la Société avec effet au 1^{er} avril 2018.

***** Ces plans sont devenus caduques

Note 1 : Les BSA 2015 pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- ¼ des BSA 2015 deviennent exerçables le 14 avril 2016 sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des BSA 2015);
- puis 1/36^e du solde des BSA 2015 deviendront exerçables à l'issue de chaque mois écoulé, à compter du 14 avril 2016, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2015.

Le calendrier ci-dessus pourra être accéléré et les titulaires pourront exercer 100% de leur BSA 2015 en cas de réalisation d'une fusion par voie d'absorption de la Société par une autre société, ou de cession par un ou plusieurs actionnaires de la Société à un ou plusieurs tiers, agissant seul(s) ou de concert, d'un nombre d'actions ayant pour effet de transférer plus de 95% des actions de la Société à ce ou ces tiers.

Chaque BSA 2015 donne le droit de souscrire dix (10) actions ordinaires de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.

Note 2 : Les BSA 2016 pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- ¼ des BSA 2016 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2016 (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des BSA 2016);
- puis ¼ des BSA 2016 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2016.

Chaque BSA 2016 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.

Note 3 : 100% des BSA 2017 peuvent être exercés par leur titulaire dès leur date de souscription et sans condition de présence. Chaque BSA 2017 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.

Note 4 : Les BSA 2018 pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- ¼ des BSA 2018 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2018 (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des BSA 2018);
- ¼ des BSA 2018 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2018.

Chaque BSA 2018 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.

Note 5 : Les BSA 2019 pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- ¼ des BSA 2019 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2019 (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des BSA 2019);
- ¼ des BSA 2019 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2019.

Chaque BSA 2019 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.

Note 6 : Les BSA 2021 pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- ¼ des BSA 2021 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2021 (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des BSA 2021);
- ¼ des BSA 2021 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses BSA 2021.

Chaque BSA 2021 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription, y compris le cas échéant par compensation de créances liquides et exigibles sur la Société.



19.1.4.2 Plans d'actions gratuites

	Plan n°1 2016	Plan n°2 2017	Plan n°3 2017	Plan n°4 2018	Plan n°4 2018	Plan n°5 2019	Plan n°6 2019	Plan n°7 2019	Plan n°8 2020	Plan n°9 2020	Plan n°10 2020	Plan n°11 2020	Plan n°12 2021	Plan n°13 2021	Total
Date de l'assemblée	23/11/16	04/01/17	04/01/17	27/06/18	27/06/18	26/06/19	26/06/19	26/06/19	26/06/19	26/06/19	26/06/19	26/06/20	26/06/20	26/06/20	
Date du Conseil d'administration	23/11/16	30/03/17	14/11/17	03/07/18	13/12/18	03/07/19	06/12/19	06/12/19	21/04/20	21/04/20	21/04/20	24/09/20	19/04/2021	19/04/2021	
Nombre total d'actions gratuites autorisées *	777 606	745 000	745 000	**	**	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	518 369	96 526	271 576	135 000	387 059	159 498	273 864	75 795	183 960	445 668	1 620	16 421	160 769	248 211	2 974 536
<i>Dont le nombre attribué à un mandataire social :</i>															
Karen Aiach	282 805	96 526	-	-	320 267	159 498	-	-	-	445 668	-	-	160 769	-	1 465 533
Date d'acquisition des actions	Note 1	30/03/18	Note 3	Note 5	13/12/20	Note 7	Note 8	Note 9	Note 10	Note 11	Note 12	Note 13	Note 14	Note 15	
Date de fin de période de conservation	Note 2	30/03/19	Note 4	Note 6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Nombre d'actions acquises	361 763	96 526	134 910	101 250	385 959	159 498	136 433	75 795	-	-	-	-	-	-	1 452 134
<i>Dont le nombre d'actions acquises par un mandataire social</i>															
Karen Aiach	282 805	96 526	-	-	320 267	159 498	-	-	-	-	-	-	-	-	859 096
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	156 606	-	136 666	-	1 100	-	1 000	-	66 168	-	520	-	-	21 000	383 060
Actions attribuées gratuitement restantes au 31 décembre 2021	-	-	-	33 750	-	-	136 431	-	117 792	445 668	1 100	16 421	160 769	227 211	1 139 142

* Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale.

** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 10% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

*** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 7,5% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

Note 1 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires selon le calendrier suivant : 305 400 actions seront acquises le 23 novembre 2017, 129 593 actions seront acquises le 23 novembre 2018, 76 694 actions seront acquises le 23 novembre 2019 et 6 682 actions seront acquises le 23 novembre 2020.

Note 2 : Les actions gratuites qui seront acquises avant le 23 novembre 2018 sont soumises à une période de conservation d'une durée expirant le 23 novembre 2018.

Note 3 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires selon le calendrier suivant : 100 725 actions seront acquises le 14 novembre 2018, 33 885 actions seront acquises le 9 mai 2019, 33 885 actions seront acquises le 1^{er} juin 2019, 500 actions seront acquises le 14 novembre 2018, 33 885 actions seront acquises le 9 mai 2020, 33 885 actions seront acquises le 1^{er} juin 2020, 16 338 actions seront acquises le 9 mai 2021 et 18 473 actions seront acquises le 1 juin 2021.

Note 4 : Les actions gratuites qui seront acquises avant le 14 novembre 2019 sont soumises à une période de conservation d'une durée expirant le 14 novembre 2019.

Note 5 : Les actions gratuites seront acquises par leur bénéficiaire selon le calendrier suivant : 33 750 actions seront acquises le 3 juillet 2019, 33 750 actions seront acquises le 3 juillet 2020, 33 750 actions seront acquises le 3 juillet 2021 et 33 750 actions seront acquises le 3 juillet 2022.

Note 6 : Les actions gratuites qui seront acquises avant le 3 juillet 2020 sont soumises à une période de conservation d'une durée expirant le 3 juillet 2020.

Note 7 : Les actions gratuites seront acquises par leur bénéficiaire le 3 juillet 2021, sous réserve de l'atteinte de conditions de performance à cette date.

Note 8 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires selon le calendrier suivant : 136 933 actions seront acquises le 6 décembre 2022, 68 466 actions seront acquises le 6 décembre 2023 et 68 465 actions seront acquises le 6 décembre 2024.

Note 9 : Les actions gratuites seront acquises par leur bénéficiaire le 6 décembre 2022, sous réserve de l'atteinte de conditions de performance à cette date.

Note 10 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires le 21 avril 2022.

Note 11 : Les actions gratuites seront acquises par leur bénéficiaire le 21 avril 2022, sous réserve de l'atteinte de conditions de performance à cette date.

Note 12 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires le 21 avril 2022.

Note 13 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires le 24 septembre 2022.

Note 14 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires le 19 avril 2023, sous réserve de l'atteinte de conditions de performance à cette date.

Note 15 : Les actions gratuites seront acquises par leurs bénéficiaires le 19 avril 2023.

19.1.4.3 Plan d'option de souscription et/ou d'achat d'actions

	Options 2016	Options 2017	Options 2017	Options 2018	Options 2020	Total
Date de l'assemblée	23/11/16	04/01/17	04/01/17	27/06/18	26/06/20	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	23/11/16	30/03/17	14/11/17	13/12/18	24/09/20	
Nombre total d'Options autorisées *	777 606	745 000	745 000	**	***	
Nombre total d'Options attribuées	235 670	43 627	20 000	12 059	21 792	333 148
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	235 670	43 627	20 000	12 059	21 792	333 148
<i>Dont nombre pouvant être soucrits ou achetés par les mandataires sociaux</i>	-	-	-			
Nombre de bénéficiaires non mandataires	3	1	1	1	1	
<i>Point de départ d'exercice des Options</i>	<i>Note 1</i>	<i>Note 3</i>	<i>Note 3</i>	<i>Note 5</i>	<i>Note 7</i>	
Date d'expiration des Options	23/11/26	30/03/27	14/11/27	13/12/28	24/09/30	
<i>Prix de l'exercice des Options</i>	<i>5,76</i>	<i>5,60</i>	<i>4,68</i>	<i>1,59</i>	<i>2,25</i>	
Modalités d'exercice	Note 2	Note 4	Note 4	Note 6	Note 8	
Nombre d'Options exercées	-	-	-	-	-	-
Nombre total d'Options annulées ou caduques	141 402	43 627	20 000	-	21 792	226 821
Nombre total d'Options attribuées restantes	94 268	-	-	12 059	-	106 327
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	94 268	-	-	12 059	-	106 327

* Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale.

** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 10% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

** Le montant autorisé est un montant maximum global qui inclut les BSA, les Options et les actions gratuites qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale et s'élevant à 7,5% du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution.

Note 1 : Les Options 2016 pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- ¼ des Options 2016 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des Options 2016);
- puis ¼ des Options 2016 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses Options 2016.

Note 2 : Chaque Option 2016 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

Note 3 : Les Options 2017 pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- ¼ des Options 2017 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des Options 2017);
- puis ¼ des Options 2017 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses Options 2017.

Note 4 : Chaque Option 2017 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

- ¼ des Options 2018 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des Options 2018);
- puis ¼ des Options 2018 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses Options 2018.

Note 5 : Les Options 2018 pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- ¼ des Options 2018 deviennent exerçables à la date anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des Options 2018);
- puis ¼ des Options 2018 deviendront exerçables à l'issue de chaque date anniversaire suivante, sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société au jour où il souhaite exercer ses Options 2018.

Note 6 : Chaque Option 2018 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

Note 7 : Les Options 2020 pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- 100% des Options 2020 deviennent exerçables à la date du deuxième anniversaire de leur octroi sous condition de la Présence du titulaire au sein de la Société à cette date (tel que « Présence » est définie dans les termes et conditions des Options 2020), i.e. le 24 septembre 2022.

Note 8 : Chaque Option 2020 donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

**19.1.4.4 Synthèse des instruments dilutifs**

	BSA	AGA	Options	Total
Nombre total des BSA/AGA/Options attribués	293 570	2 974 336	333 148	3 601 054
Nombre potentiel total d'actions pouvant être souscrites, attribuées ou achetées sur la base des BSA/AGA/Options attribuées (*)	717 074	2 974 336	333 148	4 024 558
Nombre total de BSA/AGA/Options annulés ou caducs	125 645	383 060	205 029	713 734
Nombre total de BSA/AGA/Options exercés ou acquises	-	1 292 636	-	1 292 636
Nombre total de BSA/AGA/Options restants	167 925	1 139 142	128 119	1 435 186
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/AGA/Options restants (**)	252 624	1 139 142	128 119	1 519 885

* Après prise en compte du ratio de conversion de 10 actions pour 1 BSA pour certains BSA.

** Ce nombre prend en compte à la fois les actions gratuites acquises et les actions gratuites annulées du fait de départs de personnel.

La dilution totale susceptible de résulter de l'exercice ou de l'acquisition de l'intégralité des instruments financiers donnant accès au capital soit de l'exercice ou de l'acquisition de la totalité des BSA, AGA et Options donnant droit à 1 519 885 actions de la

Société correspond à une dilution potentielle de 8,10% sur une base pleinement diluée (total théorique 18 766 465 actions au 31 décembre 2021).

19.1.5 Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital**Assemblée générale du 25 juin 2021**

Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Dates et modalités d'utilisation par le Conseil d'administration
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, en vue de l'achat par la Société de ses propres actions 8 ^e résolution	10 % du capital social	Prix maximum de 20 euros (1)	18 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, de réduire le capital social par annulation d'actions acquises au titre de l'autorisation de rachat d'actions de la Société 9 ^e résolution	Dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois	-	18 mois	
Délégation de compétence au Conseil d'administration, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à une augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou à une émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec maintien du droit préférentiel de souscription 10 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 553 000 euros Titres de créances : 15 000 000 euros (3)	(2)	26 mois	
Délégation au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement ou à terme par la Société, par voie d'offre au public et faculté de conférer un droit de priorité 11 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 553 000 euros Titres de créances : 15 000 000 euros (3)	(4)	26 mois	

Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Dates et modalités d'utilisation par le Conseil d'administration
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de décider l'augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres 16 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 533 000 euros (3)		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de procéder à l'émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, au profit de catégories de personnes * 12 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 533 000 euros Titres de créances : 15 000 000 euros (3)	(5)	18 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de procéder à l'émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription, par voie d'offre visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier 13 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 010 466 euros Titres de créances : 15 000 000 euros Dans la limite de 20 % du capital social /an (3)	(6)	26 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, en cas d'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale 14 ^e résolution		(7)	26 mois	
Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription 15 ^e résolution	15% de l'émission initiale (3)		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration en vue d'émettre des actions et des valeurs mobilières emportant augmentation de capital en rémunération d'apports en nature 17 ^e résolution	Augmentation de capital : 10 % du capital social / an Titres de créances : 3 000 000 euros (3)		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration en vue d'émettre des actions et des valeurs mobilières emportant augmentation de capital en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société 18 ^e résolution	Augmentation de capital : 1 863 804 euros Titres de créances : 15 000 000 euros (3)		26 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au profit des mandataires sociaux et du personnel salarié de la Société et des sociétés liées 20 ^e résolution	Options donnant droit à des actions représentant un maximum de 7,5 % du nombre d'actions composant le capital social au jour de mise en œuvre de la délégation par le Conseil d'administration (9)	(8)	38 mois	



Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Dates et modalités d'utilisation par le Conseil d'administration
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes 21 ^e résolution	Options donnant droit à des actions représentant un maximum de 7,5% du nombre d'actions composant le capital social au jour de mise en œuvre de la délégation par le Conseil d'administration (9)	(10)	18 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet d'attribuer gratuitement des actions au profit du personnel salarié et des mandataires sociaux de la Société et des sociétés liées 22 ^e résolution	Options donnant droit à des actions représentant un maximum de 7,5% du nombre d'actions composant le capital social au jour de mise en œuvre de la délégation par le Conseil d'administration (9)		38 mois	CA du 19/04/2021 pour un total de 408 980 actions gratuites

- (1) Sous réserve d'ajustements destinés à prendre en compte l'incidence de nouvelles opérations sur le capital de la Société, notamment de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, dans la limite d'un montant maximal susceptible d'être payé par la Société dans le cadre de la présente autorisation égal à quatre cent mille euros (400 000 euros).
- (2) Conformément à la 21^e résolution, le Conseil d'administration a tous pouvoirs pour arrêter le prix d'émission dans les limites légales ou réglementaires en vigueur.
- (3) Conformément à la 26^e résolution, ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum des augmentations de capital autorisé par l'Assemblée générale est fixé à 1 511 455 euros en valeur nominale. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances, le cas échéant, donnant accès au capital de la Société ne peut excéder 15 000 000 euros.
- (4) Le prix d'émission des valeurs mobilières susceptibles d'être émises en vertu de cette délégation est déterminé selon les modalités suivantes :
- le prix d'émission des actions à émettre doit être au moins égal à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5%, conformément à l'article R. 225-119 du Code de commerce); et
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital est tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, est, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
- (5) Le prix d'émission des valeurs mobilières émises est fixé par le Conseil d'administration, en fonction du cours de bourse de l'action, étant précisé que :
- le prix de souscription des actions ne peut être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des cours des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission; et
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital est tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des cours des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.
- (6) Le prix d'émission des valeurs mobilières susceptibles d'être émises en vertu de cette délégation est déterminé selon les modalités suivantes :
- le prix d'émission des actions à émettre doit être au moins égal à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5%, conformément à l'article R. 225-119 du Code de commerce); et
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital est tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, est, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
- (7) Le Conseil d'administration fixe le prix d'émission des valeurs mobilières émises au prix qu'il détermine en fonction du cours de bourse de l'action sans que le prix de souscription des actions ne puisse être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des cours des cinq (5) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission et que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des cours des cinq (5) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.
- (8) Le prix d'exercice des Options est déterminé par le Conseil d'administration lors de la mise en œuvre de l'autorisation, ainsi qu'il suit :
- s'agissant d'options de souscription d'actions nouvelles, le prix ne pourra être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des volumes des cours des vingt (20) séances de bourse précédant le jour où l'Option est consentie;
 - s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix ne pourra être inférieur à 80% de la moyenne pondérée des volumes des cours des vingt (20) séances de bourse précédant le jour où l'Option est consentie, ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre des articles L. 225-208 et L. 225-209 du Code de commerce.
- (9) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum des augmentations de capital autorisé par l'Assemblée générale est fixé à 7,5% du capital social sur une base pleinement diluée décidée à la date de décision d'attribution des Options/actions gratuites/BSA. Ce plafond est fixé compte tenu du nominal des actions ordinaires nouvelles de la Société à émettre et est augmenté des titres émis afin de préserver les droits de porteurs de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital conformément aux dispositions du Code de commerce et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement. La catégorie de personnes visée par cette résolution est la suivante : (i) toute personne physique ou morale, partenaires stratégiques de la Société, industriels ou commerciaux du secteur pharmaceutique, personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales; (ii) les actionnaires, dirigeants ou salariés de ces personnes dans le cas des personnes morales; (iii) les dirigeants, mandataires sociaux ou salariés de la Société ou de ses filiales.

(10) Le prix d'exercice des BSA ne peut être inférieur à la moyenne pondérée des volumes des cours des vingt (20) séances de bourse précédant le jour où le BSA est consenti, telle que le cas échéant diminuée d'une décote maximale de 20%. La catégorie de personnes visée par la 19e résolution inclut :

- à des personnes physiques ou morales ou OPCVM, français ou étrangers investissant, à titre principal, ou ayant investi plus d'un million d'euros au cours des 24 mois précédant l'augmentation de capital considérée (a) dans le secteur pharmaceutique ou (b) dans des valeurs de croissance cotées sur un marché réglementé ou un système multilatéral de négociation (type Euronext Growth) considérées comme des « PME communautaires » au sens de l'annexe I au Règlement (CE) n° 651/2014 de la Commission européenne du 17 juin 2014; et/ou
- un ou plusieurs partenaires stratégiques de la Société, situé(s) en France ou à l'étranger, ayant conclu ou devant conclure un ou plusieurs contrats de partenariat (développement, codéveloppement, distribution, fabrication, etc.) ou commerciaux avec la Société (ou une filiale) et/ou aux sociétés qu'ils contrôlent, qui les contrôlent ou qui sont contrôlés par la ou les mêmes personnes, directement ou indirectement, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce; et/ou
- tout établissement de crédit ou prestataire de services d'investissement disposant d'un agrément pour fournir le service d'investissement mentionné au 6° de l'article L. 321-1 du Code monétaire et financier, agissant dans le cadre d'un programme d'augmentation de capital par exercice d'options ou d'une opération assimilée.

Étant précisé que, par délibération du Conseil d'administration en date du 26 juin 2020, cette résolution n'est utilisée que dans le cadre d'une offre destinée à être placée auprès d'une ou plusieurs personnes appartenant aux catégories décrites aux deux premiers tirets ci-dessus.

19.1.6 Informations relatives au capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

19.1.7 Évolution du capital social

19.1.7.1 Tableau d'évolution du capital social depuis l'immatriculation de la Société

Le tableau ci-après présente l'évolution du capital social de la Société depuis sa date d'immatriculation jusqu'au 31 décembre 2021.

Date	Nature des opérations	Capital en euros	Prime d'émission en euros	Montant net en euros	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital social	Valeur nominale en euros	Capital social en euros	Prix d'émission en euros
9 mars 2011	Constitution	30 000	–	30 000	3 000	3 000	10,0	30 000	–
14 octobre 2011	Augmentation de capital par incorporation de créances	1 361 730	–	1 361 730	136 173	139 173	10,0	1 391 730	–
14 octobre 2011	Réduction du capital social (réduction de la valeur nominale)	–	–	–	–	139 173	3,0	417 519	–
14 octobre 2011	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence	62 628	437 352	499 980	20 876	160 049	3,0	480 147	23,95
20 novembre 2011	Augmentation de capital (conversion d'OC)	62 628	437 352	499 980	20 876	180 925	3,0	542 775	23,95
27 février 2013	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	149 565	199 420	348 985	49 855	230 780	3,0	692 340	7,00
31 mars 2014	Augmentation de capital (conversion de 2 tranches d'OC)	111 111	888 888	999 999	37 037	267 817	3,0	803 451	27,00
9 mai 2014	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence	766 668	6 900 012	7 666 680	255 556	523 373	3,0	1 570 119	30,00

Date	Nature des opérations	Capital en euros	Prime d'émission en euros	Montant net en euros	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital social	Valeur nominale en euros	Capital social en euros	Prix d'émission en euros
16 mai 2014	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence	333 336	3 000 024	3 333 360	111 112	634 485	3,0	1 903 455	30,00
16 mai 2014	Augmentation de capital (exercice BSA 09-2 013)	22 221	177 768	199 989	7 407	641 892	3,0	1 925 676	27,00
12 mai 2015	Augmentation de capital (exercice BSA T2)	550 002	4 950 018	5 500 020	183 334	825 226	3,0	2 475 678	30,00
23 novembre 2016	Division de la valeur nominale des actions	–	–	–	7 427 034	8 252 260	0,3	2 475 678	–
7 février 2017	Augmentation de capital (conversion d'OC)	88 235	1 911 761	1 999 996	294 117	8 546 377	0,3	2 563 913	6,80
9 février 2017	Augmentation de capital (conversion d'OC)	62 628	437 352	499 980	208 760	8 755 137	0,3	2 626 541	2,39
9 février 2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	997 070	21 603 186	22 600 256	3 323 567	12 078 704	0,3	3 623 611	6,50
23 novembre 2017 (constatée le 4 décembre 2017)	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	72 414	(72 414)	–	241 381	12 320 085	0,3	3 696 026	–
30 mars 2018	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	28 958	(28 958)	–	96 526	12 416 611	0,3	3 724 983	–
29 octobre 2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	285 182	1 877 447	2 162 629	950 606	13 367 217	0,3	4 010 165	2,28
14 novembre 2018	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	30 218	(30 218)	–	100 725	13 467 942	0,3	4 040 383	–
23 novembre 2018	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	25 446	(25 446)	–	84 819	13 552 761	0,3	4 065 828	–
9 avril 2019	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	706	(706)	–	2 353	13 555 114	0,3	4 066 534	–
3 juillet 2019	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	10 166	(10 166)	–	33 885	13 588 999	0,3	4 076 700	–

Date	Nature des opérations	Capital en euros	Prime d'émission en euros	Montant net en euros	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital social	Valeur nominale en euros	Capital social en euros	Prix d'émission en euros
3 juillet 2019	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	10 125	(10 125)	–	33 750	13 622 749	0,3	4 086 825	–
6 décembre 2019	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	90	(90)	–	300	13 623 049	0,3	4 086 915	–
6 décembre 2019	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	9 963	(9 963)	–	33 210	13 656 259	0,3	4 096 878	–
18 mars 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	819 375	6 910 065	7 729 440	2 731 251	16 387 510	0,3	4 916 253	2,83
26 juin 2020	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	10 166	(10 166)	–	33 885	16 421 395	0,3	4 926 419	–
24 septembre 2020	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	10 125	(10 125)	–	33 750	16 455 145	0,3	4 936 544	–
17 décembre 2020	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	115 788	(115 788)	–	385 959	16 841 104	0,3	5 052 331	–
3 juillet 2021	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	57 974	(57 974)	–	193 248	17 034 352	0,3	5 110 306	–
6 décembre 2021	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires suite à l'acquisition d'actions gratuites)	63 668	(63 668)	–	212 228	17 246 850	0,3	5 173 974	–
Total au 31 décembre 2021					17 246 580	17 246 580		5 173 974	

La Société a réalisé principalement quatre levées de fonds préalablement à son introduction en bourse en février 2017 :

- octobre 2011 : première levée de fonds d'un montant d'environ 1,8 million d'euros (environ 1,3 million d'euros par émission d'actions ordinaires puis environ 500 000 euros par émission d'actions de préférence de catégorie A auprès de LIF); émission d'un emprunt obligataire pour un montant d'environ 500 000 euros auprès de LIF (conversion des obligations en actions en novembre 2011);
- septembre et décembre 2013 : deuxième levée de fonds par le biais de l'émission d'emprunts obligataires pour un montant

total d'environ 1 million d'euros auprès de Sofinnova (conversion des obligations en actions en mars 2014);

- mai 2014 : troisième levée de fonds d'un montant d'environ 16,5 millions d'euros (11 millions puis 5,5 millions) auprès de Sofinnova, InnoBio et Novo A/S, payables en deux tranches (mai 2014 et mai 2015);
- janvier 2017 : quatrième levée de fonds par le biais de l'émission d'emprunts obligataires pour un montant total de 2 millions d'euros auprès de fonds gérés par Alto Invest. Ces obligations ont été converties lors de l'introduction en bourse de la Société en actions au prix de 6,80 euros.



Depuis l'introduction en bourse en 2017, la Société a réalisé deux levées de fonds ultérieures :

- octobre 2018 : prise de participation de Sarepta Therapeutics de 2,2 millions d'euros dans le capital de la Société résultant

de la signature de l'accord de licence exclusif de LYS-SAF302 ;

- mars 2020 : augmentation de capital de 7,7 millions d'euros au profit d'OrbiMed et Sarepta Therapeutics.

19.1.7.2 Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du document d'enregistrement universel

Se reporter à la Section 16.1 du présent document d'enregistrement universel.

19.1.8 Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont exposés et expliqués conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-11 du Code de commerce.

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. À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement, seul ou de concert plus de 5% du capital ou des droits de vote, à la date du présent document.

19.1.8.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses 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

À la date du présent document d'enregistrement universel, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

19.1.8.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci

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 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

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi et à la réglementation 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 19.1.5 du présent document d'enregistrement universel.

19.1.8.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

La Société a conclu certains accords qui comportent des stipulations relatives au changement de contrôle de la Société.

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 (Cf. Paragraphe 19.1.4 du présent document d'enregistrement universel).

19.1.8.10 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

Sans objet.

19.2 Actes constitutifs et statuts

19.2.1 Objet social (Article 3 des statuts)

La Société a pour objet en France et à l'étranger, la recherche et le développement, la promotion d'essais cliniques, la production, la distribution et la commercialisation à des stades de développement différents, concernant tous produits dans le domaine des biotechnologies et particulièrement de la thérapie génique et des maladies neurodégénératives et dans ce cadre :

- la promotion d'études médicales visant à tester les effets d'un traitement expérimental ou d'un traitement déjà existant, d'un médicament expérimental ou d'un médicament déjà existant, ou d'un dispositif médical expérimental ou d'un dispositif médical déjà existant, d'une combinaison expérimentale de l'un ou de plusieurs de ces éléments ou d'une combinaison déjà existante de l'un ou de plusieurs de ces éléments, qui pourrai(en)t être de nature à apporter un ratio risque/bénéfice favorable aux patients ou à certains patients ;
- l'organisation, la gestion et/ou le financement des études précliniques rendues nécessaires dans le cadre du

développement d'un traitement thérapeutique comme, à titre d'exemples, des études d'efficacité, des études de toxicologie réglementaire, des études de biodistribution, etc. ;

- la fourniture de toutes prestations de services et activités de services en relation avec ces activités ;
- la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;
- la participation de la Société, par tous moyens, dans toutes opérations pouvant se rapporter à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, de souscriptions, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement ;
- et généralement, toutes opérations commerciale, industrielle, mobilière ou financière se rattachant directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou susceptibles d'en faciliter la réalisation, l'extension ou le développement de la Société.

19.2.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

19.2.2.1 Conseil d'administration (Article 11 des statuts)

19.2.2.1.1 Nomination des membres du Conseil d'administration (Article 11.1 à 11.3 des statuts)

Sous réserve des dérogations prévues par la loi, la Société est administrée par un Conseil d'administration dont les nombres minimum et maximum d'administrateurs sont fixés par les lois et règlements en vigueur. Les administrateurs sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires qui peut les révoquer à tout moment. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination des administrateurs peut être faite par l'Assemblée générale extraordinaire.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales, actionnaires ou non de la Société. Les administrateurs personnes morales sont tenus, lors de leur nomination, de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civiles et pénales que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Ce mandat de représentant permanent lui est donné pour la

durée de celui de la personne morale qu'il représente ; il doit être renouvelé à chaque renouvellement de mandat de celle-ci.

Lorsque la personne morale révoque son représentant, elle est tenue de notifier cette révocation à la Société, sans délai, par lettre recommandée et de désigner selon les mêmes modalités un nouveau représentant permanent ; il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de deux (2) années ; elle expire à l'issue de l'Assemblée générale qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat. Les administrateurs sont toujours rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'Assemblée générale ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Le nombre des administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans ne peut excéder le tiers des

membres du Conseil d'administration. Si cette limite est atteinte, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux Assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Toutefois s'il ne reste plus qu'un seul ou que deux administrateurs en fonctions, celui-ci ou ceux-ci, ou à défaut le ou les Commissaires aux comptes, doivent convoquer immédiatement l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires à l'effet de compléter l'effectif du Conseil d'administration.

19.2.2.1.2 Délibérations du Conseil d'administration (Article 14 des statuts)

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum quatre fois par an, sur la convocation de son Président, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation, faite par tous moyens, cinq jours à l'avance; la convocation peut également intervenir verbalement et sans délai :

- si tous les administrateurs en sont d'accord; ou
- si le Conseil est réuni par le Président au cours d'une Assemblée générale.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil d'administration.

Les membres du Conseil auront la faculté de participer et de voter aux réunions du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes aux dispositions de l'article R. 225-21 du Code de commerce et selon des modalités à déterminer par un Règlement Intérieur adopté par lesdits membres du Conseil (sauf pour l'adoption des décisions concernant l'établissement des comptes annuels, du rapport de gestion).

Les délibérations sont prises valablement si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents.

Les administrateurs constituant au moins un tiers des membres du Conseil peuvent, en indiquant l'ordre du jour de la séance, demander au Président de convoquer le Conseil si celui-ci ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur général sont dissociées, le Directeur général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé. Le Président est lié par les demandes qui lui sont ainsi adressées.

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial ou sur des

feuilles mobiles numérotées, aux conditions prescrites par la loi, ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur au moins. En cas d'empêchement du Président de séance, le procès-verbal est signé par deux administrateurs au moins.

Les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés, chaque administrateur disposant d'une voix pour lui-même et d'une voix pour l'administrateur qu'il représente. La voix du Président n'est pas prépondérante en cas de partage des voix.

Tout administrateur peut donner, même par lettre ou courrier électronique, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du Conseil, mais chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul autre administrateur.

Sauf lorsque le Conseil est réuni pour procéder aux opérations visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16, le Règlement Intérieur peut prévoir que sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective.

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.

Le Conseil d'administration peut également prendre par consultation écrite des administrateurs certaines décisions relevant de ses attributions propres, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

administrateurs; dans ce cas, ces rémunérations sont portées en charges d'exploitation.

19.2.2.1.3 Rémunération des membres du Conseil d'administration (Article 17.1 des statuts)

L'Assemblée générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, une somme fixe annuelle, à titre de rémunération. Le Conseil d'administration répartit cette rémunération librement entre ses membres, par décision expresse.

La rémunération du Président du Conseil d'administration est déterminée par le Conseil d'administration.

Il peut être alloué par le Conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des

Ces rémunérations sont allouées dans les conditions supplémentaires prévues par la législation en vigueur.

Aucune autre rémunération, permanente ou non, ne peut être versée aux administrateurs autres que ceux investis de la

Direction générale et ceux liés à la Société par un contrat de travail dans les conditions autorisées par la loi.

19.2.2.1.4 Pouvoirs du Conseil d'administration (Article 15 des statuts)

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 régit 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.

Suivant les décisions de l'Assemblée générale du 26 juin 2020, le Conseil peut apporter les modifications nécessaires aux présents statuts pour les mettre en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, sous réserve de ratification de cette décision par la prochaine Assemblée générale extraordinaire.

19.2.2.1.5 Président du Conseil d'administration (Article 13 des statuts)

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président, qui doit être une personne physique. Il détermine la durée des fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le Conseil détermine la rémunération du Président dans les conditions supplémentaires prévues par la législation en vigueur (article 17.1 des statuts).

Nul ne peut être nommé Président s'il a atteint l'âge de 70 ans. Si le Président atteint cet âge en cours de mandat, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration

au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues dans les statuts. Sous réserve de cette disposition, le Président est toujours rééligible.

Le Président du Conseil d'administration dirige les travaux de celui-ci, 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.

19.2.2.2 Direction générale (Article 16 des statuts)

La Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration soit par une autre personne physique, administrateur ou non, nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur général.

Le Conseil d'administration statuant à la majorité des membres présents ou représentés choisit entre les deux modalités d'exercice de la Direction générale.

Lorsque la Direction générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur général lui sont applicables.

19.2.2.2.1 Directeur général (Article 16.2 des statuts)

Le Conseil d'administration, lorsqu'il procède à la nomination du Directeur général, fixe la durée de son mandat, qui ne peut excéder celle du mandat du Président. Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Directeur général.

Nul ne peut être Directeur général s'il a atteint l'âge de 70 ans. Lorsqu'un Directeur général a atteint cette limite d'âge, il est réputé démissionnaire.

Le Directeur général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux Assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

19.2.2.2.2 Directeurs généraux délégués (Article 16.3 des statuts)

Sur proposition du Directeur général, le Conseil d'administration peut nommer un ou plusieurs Directeurs généraux délégués, dans les conditions prévues par la loi. Les Directeurs généraux délégués sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis parmi les administrateurs ou en dehors d'eux. Le nombre de Directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

En accord avec le Directeur général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs généraux délégués. Toutefois, la limitation de ces pouvoirs n'est pas opposable aux tiers, vis-à-vis desquels les Directeurs généraux délégués ont les mêmes pouvoirs que le Directeur général.



Le Conseil d'administration fixe leur rémunération dans les conditions supplémentaires prévues par la législation en vigueur (article 17.2 des statuts).

Les Directeurs généraux délégués doivent être âgés de moins de 70 ans. Si un Directeur général délégué en fonctions vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire.

19.2.2.3 Censeurs (Article 18 des statuts)

L'Assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du Conseil d'administration, nommer des censeurs. Le Conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine Assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder six, forment un collège. Ils sont choisis librement à raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée de trois exercices. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions. Ils sont toujours rééligibles.

19.2.2.4 Comités (Article 11.4 des statuts)

Le Conseil d'administration peut décider la création de Comités chargés d'étudier et de formuler des avis sur des questions spécifiques comme des Comités d'audit ou des rémunérations.

Les Directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration, sur la proposition du Directeur général; en cas de décès, démission ou révocation de celui-ci, les Directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur général.

Le collège de censeurs étudie les questions que le Conseil d'administration ou son Président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations. Ils sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le Conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant de la rémunération au titre des mandats d'administrateurs le cas échéant allouée par l'Assemblée générale aux administrateurs.

La composition, les pouvoirs et les modalités de fonctionnement sont déterminés par le Conseil d'administration, le cas échéant au sein de son Règlement Intérieur.

19.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

19.2.3.1 Formes des titres (Article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales et réglementaires en vigueur. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription au compte de leur propriétaire dans les conditions et selon les modalités prévues par les textes en vigueur, et se transmettent par virement de compte en compte. La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

19.2.3.2 Droits de vote (Article 10.1 des statuts)

Chaque action donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées générales dans les conditions légales et statutaires. Les dispositions de l'article L. 22-10-46 du Code de commerce ne sont pas applicables aux actions émises par la Société.

19.2.3.3 Droits aux dividendes et profits (Article 10.2 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

19.2.3.4 Droits préférentiels de souscription (Article 10.2 des statuts)

Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital.

19.2.3.5 Limitation des droits de vote

Néant.

19.2.3.6 Titres au porteur indetifiables (Article 9.2 des statuts)

La Société pourra à tout moment faire usage des dispositions prévues par la loi, et notamment de l'article L. 228-2 du Code de commerce, en matière d'identification des détenteurs de titres au porteur et, à cette fin, peut demander à tout moment au dépositaire central, contre rémunération à sa charge, les renseignements visés à l'article L. 228-2 du Code de commerce,

dont le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux Assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

19.2.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au Paragraphe 19.1.3 du présent document d'enregistrement universel.

19.2.4 Modalités de modification des droits des actionnaires (Article 21 des statuts)

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

19.2.5 Assemblées générales d'actionnaires (Titre IV des statuts)

19.2.5.1 Règles communes à toutes les Assemblées générales

19.2.5.1.1 Convocations (Article 22 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées dans les conditions et forme prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les Assemblées sont réunies au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis ou la lettre de convocation.

L'Assemblée ne peut être tenue moins de 15 jours après l'insertion des avis de convocation ou l'envoi de la lettre aux actionnaires nominatifs.

Lorsqu'une Assemblée générale n'a pu régulièrement délibérer, faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée générale et, le cas échéant, la deuxième Assemblée générale prorogée, sont convoquées dans les mêmes formes que la première et l'avis de convocation rappelle la date de la première et reproduit son ordre du jour. Les modalités de convocation de la deuxième Assemblée générale et, le cas échéant, la deuxième Assemblée générale prorogée sont régies par les dispositions légales en vigueur.

19.2.5.1.2 Ordre du jour (Article 22 des statuts)

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

19.2.5.1.3 Participation des actionnaires aux Assemblées (Article 23 des statuts)

Tout actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'Assemblée générale, peut :

- (i) se faire représenter en donnant procuration à toute personne physique ou morale de son choix, dans les conditions prévues par la loi ou les règlements, ou
- (ii) adresser une procuration à la Société sans indication du mandat, dans les conditions prévues par la loi ou les règlements, ou
- (iii) en votant par correspondance au moyen d'un formulaire dont il peut obtenir l'envoi dans les conditions indiquées par l'avis de convocation à l'Assemblée.

Tout actionnaire a le droit de participer aux Assemblées générales et aux délibérations, personnellement ou par mandataire, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, quel que soit le nombre de ses actions, sur simple justification de son identité, dès lors que ses titres sont libérés des versements exigibles et inscrits en compte à son nom dans le délai légal.

Les personnes morales participent aux Assemblées par leurs représentants légaux ou par toute autre personne dûment et régulièrement habilitée par ces derniers.

Un actionnaire n'ayant pas son domicile sur le territoire français, au sens de l'article 102 du Code civil, peut se faire représenter aux Assemblées générales par un intermédiaire inscrit dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cet actionnaire est alors réputé présent à cette Assemblée pour le calcul du quorum et de la majorité.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil d'administration le décide lors de la convocation de l'Assemblée, participer et voter aux Assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant son identification et sa participation effective à l'Assemblée, dans les conditions et suivant les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Il sera ainsi représenté pour le calcul du quorum et de la majorité des actionnaires.

19.2.5.1.4 Feuille de présence (Article 24 des statuts)

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Les Assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. En cas de convocation par un Commissaire aux comptes ou par mandataire de justice, l'Assemblée générale est présidée par l'auteur de la convocation. À défaut, l'Assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix. À défaut d'acceptation, l'Assemblée générale élit elle-même ses scrutateurs. Le bureau ainsi constitué désigne un Secrétaire qui peut être pris en dehors des membres de l'Assemblée.

19.2.5.1.5 Quorum (Article 25 des statuts)

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires, le quorum est calculé sur l'ensemble des actions composant le capital social, le tout, déduction faite des actions privées du droit de vote en vertu des dispositions de la loi.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Par dérogation au dernier alinéa de l'article L. 225-123 du Code de commerce, les statuts n'attribuent pas de droit de vote double aux actions de la Société. Le vote s'exprime à main levée ou par appel nominal ou

au scrutin secret, selon ce qu'en décide le bureau de l'Assemblée générale ou les actionnaires. Les actionnaires peuvent aussi voter par correspondance.

En cas de vote par correspondance, il ne sera tenu compte, pour le calcul du quorum, que des formulaires dûment complétés et reçus par la Société trois jours au moins avant la date de l'Assemblée générale (et jusqu'à la veille de la réunion de l'Assemblée générale, au plus tard à 15h, heure de Paris, pour les formulaires électroniques de vote à distance).

19.2.5.1.6 Procès-verbaux (Article 24 des statuts)

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial conformément à la loi.

Les copies et extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés dans les conditions fixées par la loi.

19.2.5.2 Dispositions particulières aux Assemblées générales ordinaires (Article 26 des statuts)

L'Assemblée générale ordinaire peut prendre toutes les décisions excédant les pouvoirs du Conseil d'administration, autres que celles ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les statuts.

Elle est réunie au moins une fois par an, dans les six mois de la clôture de chaque exercice social, pour statuer sur les comptes de cet exercice, et, le cas échéant, sur les comptes consolidés de l'exercice écoulé sous réserve de prolongation de ce délai par décision de justice.

L'Assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés ou votant à distance possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'Assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés ou votant à distance.

Elle statue à la majorité des voix exprimées conformément aux dispositions légales applicables.

19.2.5.3 Dispositions particulières aux Assemblées générales extraordinaires (Article 27 des statuts)

L'Assemblée générale extraordinaire peut modifier les statuts dans toutes leurs dispositions.

L'Assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés ou votant à distance possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'Assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés ou votant à distance possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. À défaut de quorum, la deuxième Assemblée générale peut être prorogée à

une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

L'Assemblée générale extraordinaire statue à la majorité des deux tiers des voix exprimées conformément aux dispositions légales applicables.

Par exception, l'Assemblée générale extraordinaire peut statuer aux conditions de quorum et de majorité prévues pour les Assemblées générales ordinaires lorsque l'augmentation de capital a lieu par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission.

19.2.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

19.2.7 Franchissements de seuils statutaires (Article 9.3 des statuts)

Outre les obligations légales de déclaration de franchissement de seuils, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, de quelque manière que ce soit au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, une fraction égale à deux pour cent (2 %) du capital social ou des droits de vote, ou tout multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote de celle-ci qu'elle possède (ou qu'elle pourrait être amenée à posséder conformément au sens de l'article L. 233-7 du Code de commerce), avant et après l'opération ayant entraîné le franchissement dudit seuil, ainsi que la nature de cette opération. Cette déclaration sera réalisée au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception (ou par tout moyen équivalent pour les personnes résidant hors de France) adressée au siège social au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation.

Cette obligation s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues à l'alinéa précédent, chaque fois que la fraction du capital ou des droits de vote détenue devient inférieure à l'un des seuils prévus à l'alinéa ci-dessus.

En cas de non-respect des dispositions prévues aux paragraphes ci-dessus en cas de franchissement de seuils à la hausse, l'actionnaire qui n'aurait pas procédé régulièrement à la déclaration est privé des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui n'a pas été régulièrement déclarée pour toute Assemblée générale des actionnaires qui se tiendrait, jusqu'à l'expiration d'un délai de deux (2) ans suivant la date de régularisation de la notification. Cette sanction ne sera appliquée que sur demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant trois pour cent (3 %) au moins du capital de la Société.

19.2.8 Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

[Page laissée intentionnellement vide]

Contrats importants



20.1	Accords relatifs au candidat médicament LYS-SAF302	210
20.2	Accords relatifs au programme LYS-GM101	212
20.3	Accord de licence exclusive conclu avec REGENXBIO	213
20.4	Accord de licence exclusive conclu avec la SATT Conectus	214
20.5	Accords de financement	214



À l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires ou expirés à la date d'enregistrement du présent document d'enregistrement universel.

Type d'accord, signature	Cocontractant	Objet de l'accord	Candidat médicament concerné	Devise
Accord de licence 2 décembre 2013	REGENXBIO	Licence exclusive concédée à LYSOGENE sur certains brevets visant le vecteur AAVrh10 pour le traitement de la MPS IIIA utilisant le vecteur AAVrh10	LYS-SAF302	USD
Accord-cadre de services • LYS-SAF302 31 mars 2016 • LYS-GM10 16 mars 2020	Henogen SA, filiale du groupe Thermo Fisher Scientific	Développement et fabrication par Henogen SA des médicaments expérimentaux de thérapie génique LYS-SAF302 et LYS-GM101	LYS-SAF302 LYS-GM101	EUR
Contrat de développement 6 mars 2017	Brammer Bio LLC	Développement et fabrication par Brammer Bio LLC du médicament expérimental de thérapie génique LYS-GM101	LYS-GM101	USD
Contrat cadre de réalisation d'études cliniques : • LYS-SAF302 5 décembre 2017 • LYS-GM101 29 novembre 2019	Premier Research Group	Premier Research exécute des services liés à la réalisation d'études cliniques, notamment pour la conduite de ces essais	LYS-SAF302 LYS-GM101	EUR
Accord de collaboration et de licence Contrat de fourniture LYS-SAF302 pour l'Europe	Sarepta International Holding GmbH	Contrat de collaboration et de licence pour le développement, la fabrication et la commercialisation de la thérapie génique LYS-SAF302 Contrat de fourniture du produit LYS-SAF302 en vue de sa commercialisation en Europe	LYS-SAF302	USD
Accord de licence	SATT Conectus	Licence exclusive mondiale concédée à LYSOGENE pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament de thérapie génique dans le syndrome de l'X Fragile	LYS-FXS01	EUR

20.1 Accords relatifs au candidat médicament LYS-SAF302

20.1.1 Accord de collaboration et de licence conclu avec SAREPTA

LYSOGENE et SAREPTA ont conclu le 15 octobre 2018 un contrat de collaboration et de licence exclusif pour le développement, la fabrication et la commercialisation du candidat médicament LYS-SAF302, pour traiter la MPS IIIA.

La Société a annoncé la résiliation de l'accord le 11 janvier 2022, qui sera effective le 11 juillet 2022, suite à des discussions infructueuses pour le transfert de SAREPTA à LYSOGENE de la responsabilité de la production mondiale du futur produit commercial LYS-SAF302.

La résiliation de l'accord permettra à la Société de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de

LYS-SAF302 aux États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe, ainsi que la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit, qui avaient été cédés à SAREPTA. La Société percevra un dernier remboursement de développement de 750 milliers d'euros, et SAREPTA s'est engagée à conserver, au moins jusqu'au 31 décembre 2022, les titres de la Société LYSOGENE qu'elle possède.

Les éléments de l'accord signé en 2018 entre LYSOGENE et SAREPTA, qui est effectif jusqu'au 11 juillet 2022, sont décrits ci-dessous.

Description de l'accord

La collaboration des parties relative au développement du candidat médicament LYS-SAF302 inclut la réalisation par LYSOGENE de la phase 2/3 des essais cliniques et l'obtention des AMM nécessaires pour sa commercialisation.

LYSOGENE consent à SAREPTA une licence sur (i) ses brevets (et demandes de brevet) et son savoir-faire (qu'elle détient en tant que titulaire ou par voie de licence), ainsi que sur (ii) ses parts de tout brevet ou demande de brevet (et le savoir-faire



associé) qui pourrait résulter de ce contrat de collaboration ((i) et (ii) constituant la technologie LYSOGENE), qui sont nécessaires ou utiles pour le développement ou la fabrication du candidat médicament LYS-SAF302. Cette licence est co-exclusive (avec LYSOGENE) aux États-Unis et en dehors de l'Europe et non-exclusive en Europe. Au titre de cet accord, Europe signifie 41 pays incluant la totalité de l'Europe Communautaire (EC).

SAREPTA consent à LYSOGENE une licence sur (i) ses brevets (et demandes de brevet) et son savoir-faire (qu'elle détient en tant que titulaire ou par voie de licence), ainsi que sur (ii) ses parts de tout brevet ou demande de brevet (et le savoir-faire associé) qui pourrait résulter de ce contrat de collaboration ((i) et (ii) constituant la technologie SAREPTA), qui sont nécessaires ou utiles pour le développement ou la fabrication du candidat médicament LYS-SAF302. Cette licence est co-exclusive (avec SAREPTA) en Europe et non-exclusive aux États-Unis et en dehors de l'Europe.

SAREPTA bénéficie des droits exclusifs de commercialisation du candidat médicament LYS-SAF302 aux États-Unis et en dehors de l'Europe. À cet effet, LYSOGENE consent à SAREPTA une licence exclusive sur la technologie LYSOGENE.

Et LYSOGENE bénéficie des droits exclusifs de commercialisation du candidat médicament LYS-SAF302 en Europe. À cet effet, SAREPTA consent à LYSOGENE une licence exclusive sur la technologie SAREPTA.

SAREPTA est responsable de la fabrication globale du candidat médicament LYS-SAF302 pour le traitement de la MPS IIIA et

doit fournir LYSOGENE pour la commercialisation sur son territoire. À ce titre, LYSOGENE et SAREPTA ont conclu un accord de fourniture du candidat médicament LYS-SAF302 en vue de sa future commercialisation le 3 mars 2020.

Selon les termes de ce contrat de collaboration et de licence, SAREPTA est tenue de verser à LYSOGENE :

- un paiement initial (*upfront fee*) de 10 millions d'USD qui a été versé à LYSOGENE en 2018;
- jusqu'à 28,25 millions d'USD à titre de remboursement de frais de R&D dont 23,0 millions d'USD ont déjà été versés à LYSOGENE répartis en 10,5 millions d'USD en 2018, 8,75 millions d'USD en 2019, 3,0 millions d'USD en 2020 et 0,75 million d'USD en 2021;
- jusqu'à 50 millions d'USD en paiements d'étapes pour le développement du candidat médicament LYS-SAF302 (development milestone fees) dont 10 millions d'USD ont été versés à LYSOGENE en 2019 pour l'administration de la première dose au premier patient de l'étude clinique de Phase 2/3;
- jusqu'à 25 millions d'USD en paiements d'étapes pour la commercialisation du candidat médicament LYS-SAF302 (sales milestones fees);
- des redevances annuelles calculées sur les ventes nettes réalisées par SAREPTA sur son territoire (aux États-Unis et en dehors de l'Europe);

Au terme de l'accord, SAREPTA a versé à LYSOGENE un total de 50 millions d'USD en paiements d'étapes et remboursement de frais de R&D.

20.1.2 Contrats liés aux activités cliniques relatives au candidat médicament LYS-SAF302

Contrat cadre conclu avec Premier Research Group

LYSOGENE a conclu, le 5 décembre 2017, un contrat cadre avec Premier Research Group (« Premier »), un prestataire de services spécialisé dans la mise en œuvre et la coordination des programmes de développement clinique destiné aux industriels du secteur médical.

Ce contrat est applicable à compter du 5 décembre 2017 pour une période initiale de 2 ans avec reconduction tacite.

Au titre du contrat, Premier exécute des services liés à la réalisation d'études cliniques et sera notamment responsable de la conduite de ces essais.

En vertu de ce contrat, toutes les données obtenues par Premier ou ses sous-traitants en lien avec la réalisation des services sont la propriété exclusive de LYSOGENE. Les méthodes analytiques, expertises techniques informatiques et les logiciels développés indépendamment par Premier sont la propriété exclusive de Premier, à moins qu'ils n'aient été modifiés ou améliorés sur la base d'informations données par LYSOGENE.

20.1.3 Contrats liés aux activités de production du candidat médicament LYS-SAF302

Accord-cadre de services conclu avec Henogen SA (filiale du groupe Thermo Fisher Scientific)

LYSOGENE et Henogen SA (« Henogen », filiale du groupe Thermo Fisher Scientific) ont signé le 31 mars 2016 un accord-cadre de services relatif au développement et à la fabrication par cette dernière des lots cliniques de son candidat médicament LYS-SAF302 ayant dans un premier temps pour indication le traitement de la maladie de MPS IIIA.

Au titre de ce contrat et des ordres de mission associés, Henogen s'engage à déployer ses meilleurs efforts pour mettre au point une méthode de production du candidat médicament LYS-SAF302 aux normes GMP reproductible et à le produire à l'échelle des besoins de la Société. Ces travaux prévoient la livraison de lots destinés aux études précliniques de toxicologie et des lots destinés aux études cliniques et en particulier à la Phase



Pivot devant être menées par la Société. Henogen est notamment responsable du respect des normes pharmacologiques et de qualités qui seront exigées par les agences réglementaires en Europe et aux États-Unis.

Ce contrat est entré en vigueur le 31 mars 2016 pour une durée courant jusqu'à l'accomplissement des travaux.

L'accord-cadre a fait l'objet d'un certain nombre d'avenants, le dernier en date, conclu en juillet 2019 précise les modalités relatives aux travaux exécutés pour l'étude, par Henogen, de la stabilité à long terme du produit fini.

Aux termes du contrat, LYSOGENE consent à Henogen une licence non exclusive sur l'utilisation de ses droits de propriété intellectuelle, dans le seul but de permettre à Henogen de mener à bien sa mission. En tout état de cause, LYSOGENE demeure l'unique détenteur de tout droit, titre et intérêt sur la propriété intellectuelle de LYSOGENE.

Dans la limite strictement nécessaire à l'utilisation des résultats de l'étude, Henogen consent à LYSOGENE une licence non exclusive sur l'utilisation de ses droits de propriété intellectuelle, Henogen demeurant le seul propriétaire de tout droit, titre et intérêt sur la propriété intellectuelle de Henogen.

Tous les droits, titres et intérêts contenus et résultant des résultats de l'étude et de chaque programme de travail deviennent la seule propriété de LYSOGENE suite au paiement du prix du programme de travail concerné. LYSOGENE concède sur ces résultats une licence gratuite mondiale et non exclusive afin de permettre à Henogen de les exploiter pour mettre en œuvre le présent contrat.

De même, chaque produit délivré par Henogen à LYSOGENE dans le cadre du contrat devient la propriété exclusive de LYSOGENE au paiement total du lot de produit concerné.

Les perfectionnements des droits antérieurement détenus par l'une des parties resteront la propriété de la partie originellement propriétaire du droit.

En ce qui concerne la production du futur produit commercial, la Société a récupéré la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit à la suite de la résiliation de ses accords avec la société SAREPTA. La Société évalue à ce jour les options à sa disposition pour la production des futurs lots commerciaux lui permettant une bonne exécution, à un coût raisonnable, et respectant le calendrier réglementaire.

20.2 Accords relatifs au programme LYS-GM101

20.2.1 Contrats liés aux activités cliniques relatives au candidat médicament LYS-GM101

Contrat cadre conclu avec Premier Research Group

LYSOGENE a conclu, le 29 novembre 2019, un contrat cadre avec Premier Research Group (« Premier »), un prestataire de services spécialisé dans la mise en œuvre et la coordination des programmes de développement clinique destiné aux industriels du secteur médical.

Au titre de l'ordre de mission, Premier initie l'exécution de services liés aux études cliniques à venir sur le médicament expérimental LYS-GM101. Au regard des discussions en cours, Premier sera notamment responsable de la conduite de ces essais à l'exécution des ordres de missions associés.

En vertu de ce contrat, toutes les données obtenues par Premier ou ses sous-traitants en lien avec la réalisation des services sont la propriété exclusive de LYSOGENE. Les méthodes analytiques, expertises techniques, informatiques et les logiciels développés indépendamment par Premier sont la propriété exclusive de Premier, à moins qu'ils n'aient été modifiés ou améliorés sur la base d'informations données par LYSOGENE.

20.2.2 Contrats liés aux activités de production relatives au candidat médicament LYS-GM101

Contrat de production conclu avec Brammer Bio LLC

LYSOGENE et Brammer Bio LLC (« Brammer », société incorporée en vertu du droit du Delaware) ont conclu, le 6 mars 2017, un accord-cadre de services relatif au développement et à la fabrication par Brammer du candidat médicament LYS-GM101 utilisant le vecteur AAVrh10 pour des essais cliniques dans l'indication de la gangliosidose à GM1.

Au titre de ce contrat et des ordres de mission associés, Brammer s'engage à déployer ses meilleurs efforts pour mettre au point une

méthode de production aux normes GMP qui soit reproductible et à produire le candidat médicament LYS-GM101 à l'échelle des besoins de la Société. Ces travaux prévoient la livraison de lots destinés aux études précliniques de toxicologie et des lots destinés aux études cliniques devant être menées par la Société.

L'ensemble des droits de propriété intellectuelle relatifs au produit et à l'ensemble des résultats obtenus par Brammer dans le cadre de l'exécution des services prévus au contrat sont la propriété

exclusive de LYSOGENE, en contrepartie du complet paiement du prix prévu dans chaque bon de commande. LYSOGENE concède à Brammer une licence non exclusive et libre de droits concernant le produit et l'ensemble des résultats, limitée à ce qui est nécessaire en vue de l'exécution des services, et qui ne peut être transférée ni faire l'objet d'une sous-licence.

Chacune des parties détient les droits de propriété intellectuelle relatifs à toute nouvelle technologie qu'elle développe dans le cadre du contrat. Le contrat prévoit qu'en pareil cas, Brammer

accorde à LYSOGENE une licence non exclusive mondiale, perpétuelle, entièrement payée et libre de droits, pouvant faire l'objet d'une sous-licence, sur toute nouvelle technologie découlant de l'exécution du contrat.

Toute technologie existante de Brammer demeure la propriété de Brammer, qui s'engage à concéder à LYSOGENE un droit de licence non-transférable sur cette technologie, qui ne peut faire l'objet d'une sous-licence, dans la limite nécessaire à l'utilisation des services et produits prévus par le contrat.

Ordre de services conclu avec Henogen

LYSOGENE et Henogen (filiale du groupe Thermo Fisher Scientific) ont signé un accord-cadre le 31 mars 2016 et un ordre de services relatif au développement et à la fabrication par cette dernière de son candidat médicament LYS-GM101, le 6 mars 2020.

Au titre de ce contrat et des ordres de mission associés, Henogen s'engage à déployer ses meilleurs efforts pour mettre au point une méthode de production du candidat médicament LYS-GM101 aux normes GMP reproductible et à le produire à l'échelle des besoins de la Société. Ces travaux prévoient la livraison de lots destinés aux études cliniques et en particulier à la Phase Pivot devant être menées par la Société. Henogen est notamment responsable du respect des normes pharmacologiques et de qualité qui seront exigées par les agences réglementaires en Europe et aux États-Unis.

Ce contrat est entré en vigueur le 6 mars 2020 pour une durée courant jusqu'à l'accomplissement des travaux.

L'accord-cadre a fait l'objet d'un certain nombre d'avenants, le dernier en date conclu en décembre 2020 précise les modalités relatives aux travaux exécutés pour l'étude, par Henogen, de la production d'une banque cellulaire dédiée au contrôle qualité.

Aux termes du contrat, LYSOGENE consent à Henogen une licence non exclusive sur l'utilisation de ses droits de propriété

intellectuelle, dans le seul but de permettre à Henogen de mener à bien sa mission. En tout état de cause, LYSOGENE demeure l'unique détenteur de tout droit, titre et intérêt sur la propriété intellectuelle de LYSOGENE.

Dans la limite strictement nécessaire à l'utilisation des résultats de l'étude, Henogen consent à LYSOGENE une licence non exclusive sur l'utilisation de ses droits de propriété intellectuelle, Henogen demeurant le seul propriétaire de tout droit, titre et intérêt sur la propriété intellectuelle de Henogen.

Tous les droits, titres et intérêts contenus et résultant des résultats de l'étude et de chaque programme de travail deviennent la seule propriété de LYSOGENE suite au paiement du prix du programme de travail concerné. LYSOGENE concède sur ces résultats une licence gratuite mondiale et non exclusive afin de permettre à Henogen de les exploiter pour mettre en œuvre le présent contrat.

De même, chaque produit délivré par Henogen à LYSOGENE dans le cadre du contrat devient la propriété exclusive de LYSOGENE au paiement total du lot de produit concerné.

Les perfectionnements des droits antérieurement détenus par l'une des parties resteront la propriété de la partie originellement propriétaire du droit.

20.3 Accord de licence exclusive conclu avec REGENXBIO

LYSOGENE et REGENXBIO ont conclu le 2 décembre 2013 un contrat de licence exclusive pour le développement et la commercialisation de produits traitant la MPS IIIA en utilisant le vecteur AAvrh10. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant en date du 7 mars 2016 visant à étendre, de 12 à 18 mois, la durée de l'extension prévue pour atteindre l'objectif de délivrance d'un premier traitement de Phase III avant le 30 juin 2016. La date limite pour l'atteinte de l'objectif de délivrance d'un premier traitement de Phase III a fait l'objet d'une extension jusqu'à la fin de l'année 2018. L'objectif de délivrance d'un premier traitement de phase III a été rempli en 2019 par LYSOGENE, sans que des pénalités ou une redevance pour l'extension de la date limite ne soient sollicitées par REGENXBIO.

Au terme du contrat de licence, LYSOGENE est tenue de verser à REGENXBIO :

- un paiement initial (*initial fee*) de 500 milliers d'USD ;
- une redevance annuelle de 50 milliers d'euros ;
- jusqu'à 7,75 millions d'USD en paiements d'étapes pour le premier produit licencié à atteindre les étapes de paiements ;
- un pourcentage à un chiffre sur les ventes nettes des produits licenciés ; et
- un pourcentage à deux chiffres sur les redevances perçues par LYSOGENE des sous-licenciés relatives aux droits de propriété intellectuelle licenciés.

LYSOGENE s'est engagée auprès de REGENXBIO à atteindre certaines étapes de développement dans les délais prévus au contrat, mais pouvant être étendus par LYSOGENE un nombre limité de fois moyennant le paiement d'une redevance.



Au 31 décembre 2020, conformément aux termes du contrat de licence, LYSOGENE a versé à REGENXBIO 850 milliers d'USD correspondant au paiement initial de 500 milliers d'USD et 350 milliers d'USD de redevances annuelles, ainsi que 1 367 milliers d'euros correspondant aux paiements d'étapes dont 1 050 milliers d'USD en 2019 et 317 milliers d'USD en 2018.

La licence consentie par REGENXBIO expirera en même temps que les produits licenciés, c'est-à-dire en 2022.

Le contrat de licence prendra fin à l'expiration, l'extinction, la renonciation ou l'annulation de la dernière demande de

propriété intellectuelle mise sous licence, celle-ci ayant expiré, s'étant éteinte, ou ayant fait l'objet d'une renonciation ou d'une inopposabilité dans tous les pays du monde. REGENXBIO peut mettre fin au contrat si LYSOGENE, ses affiliées ou les sous-licenciés deviennent insolvable, dépassent les délais de paiement convenus dans le contrat, ou s'ils intentent une action contre REGENXBIO ou ses concédants afin d'annuler ou de rendre inopposables les droits licenciés.

Chaque partie peut mettre fin au contrat en cas de manquement matériel par l'autre partie, sans qu'il n'y soit remédié pendant un nombre de jours déterminé.

20.4 Accord de licence exclusive conclu avec la SATT Conectus

LYSOGENE et la SATT Conectus ont conclu en juin 2021 un accord exclusif de licence mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament de thérapie génique dans le traitement du syndrome de l'X Fragile.

Selon les termes de l'accord, LYSOGENE est responsable du développement préclinique et clinique, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament au niveau mondial. SATT Conectus a reçu un paiement forfaitaire initial et pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et des redevances sur les futures ventes du produit.

Le candidat médicament de thérapie génique vise à compenser la réduction de DGKk, une cible thérapeutique innovante dont la synthèse est sous le contrôle de la protéine FMRP (Fragile-X Mental retardation protein), la protéine manquante responsable du syndrome de l'X Fragile. LYSOGENE collabore depuis 2018 avec le Dr Hervé Moine de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg et la SATT Conectus, Société d'Accélération et de Transfert de Technologies du territoire Alsace.

20.5 Accords de financement

20.5.1 Accords conclus avec Bpifrance

Avances remboursables

Depuis sa création, la Société a bénéficié de trois avances remboursables de Bpifrance Financement, dont l'une a été intégralement remboursée. Ces avances ne sont pas assujetties à intérêts et leur remboursement est conditionné au succès des projets financés par ces avances. Un remboursement minimum est toutefois contractuellement défini quelle que soit l'issue du projet.

LYSOGENE a perçu à ce jour 2 150 milliers d'euros.

- Avance 1 : le 2 février 2013, une avance remboursable de Bpifrance Financement a été obtenue, pour un montant maximum de 300 milliers d'euros, pour financer « l'évaluation de l'efficacité chez l'homme d'une thérapie génique contre la maladie de Sanfilippo de type A ». LYSOGENE a reçu un montant de 120 milliers d'euros en août 2013, puis 180 milliers d'euros en novembre 2014. Cette avance était intégralement remboursée au 31 décembre 2020.

- Avance 2 : le 12 novembre 2015, LYSOGENE a obtenu de Bpifrance Financement une avance remboursable d'un montant maximum de 950 milliers d'euros, pour financer la « préparation de l'étude pivot de la thérapie génique SAF-302 contre la MPS IIIA ». Un montant de 650 milliers d'euros a été reçu en novembre 2015 puis 300 milliers d'euros en juillet 2017 dans la mesure où le projet a été clôturé (le budget et les phases de ce projet ayant été réalisés au 31 décembre 2017).

Le projet étant un succès technique correspondant à la réalisation du programme, cette avance sera remboursée au cours de la période 2018-2022 pour un montant de 950 milliers d'euros. Les remboursements se font sur un rythme trimestriel. À la date du présent document, 665 milliers d'euros ont déjà été remboursés dont 190 milliers en 2021. Bpifrance Financement ayant, dans le cadre de la crise sanitaire, suspendu les échéances du 24 mars au 23 septembre 2020, les remboursements prévus en 2022 et 2023 s'élèvent respectivement à 190 milliers d'euros et 95 milliers d'euros.

- Avance 3 : le 23 novembre 2021, LYSOGENE a obtenu de Bpifrance Financement une avance remboursable d'un montant de 1 300 milliers d'euros, pour financer la « Préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile ». Un montant de 900 milliers d'euros

a été reçu en novembre 2021 et la Société devrait recevoir 400 milliers d'euros additionnels en août 2024.

Si le projet est un succès, cette avance devra être remboursée trimestriellement au cours de la période 2025-2029, à raison de 260 milliers d'euros par an. En cas d'échec, un montant forfaitaire de 520 milliers d'euros devra être remboursé.

Prêt Innovation

Bpifrance a accordé le 22 novembre à la Société, une aide à l'innovation sous forme de prêt, pour la « préparation de l'étude adaptative de thérapie génique avec LYS-GM101 dans la gangliosidose à GM1 ».

Ce prêt de 3 millions d'euros porte un intérêt annuel fixe de 0,78 % et comprend une période de différé d'amortissement jusqu'au 30 juin 2024. À compter de cette date, la Société est tenue de rembourser 150 milliers d'euros trimestriellement jusqu'au 30 mars 2029.

20.5.2 Accords conclus avec la BEI

Le 24 décembre 2021, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) un contrat de prêt non dilutif de 15 millions d'euros, afin de lui permettre d'accélérer le développement de sa plateforme de thérapie génique.

Le Prêt est composé de trois tranches :

- Une première tranche d'un montant de 3 millions d'euros, versée le 15 février 2022 et remboursable en une seule fois à maturité, soit le 15 février 2027 ;
- Une deuxième tranche d'un montant de 5 millions d'euros pouvant être tirée jusqu'au 24 décembre 2023 sous certaines conditions, et remboursable en une seule fois 5 ans après sa date de tirage ;
- Une troisième tranche d'un montant de 7 millions d'euros pouvant être tirée jusqu'au 24 décembre 2023 sous certaines conditions, et remboursable en une seule fois 4 ans après sa date de tirage.

La libération des tranches est conditionnée à l'émission de bons de souscriptions d'actions (BSA) au profit de la BEI et à l'atteinte de certains jalons cliniques et financiers.

Le Prêt a pour but de financer le développement de la Société sur la période 2022-2024 avec en particulier le développement des programmes cliniques en cours, LYS-SAF302 et LYS-GM101, les programmes précliniques dans le syndrome de l'X Fragile et les maladies de Gaucher et Parkinson, ainsi que les nouveaux projets potentiels à venir.

Le Prêt porte intérêt, (i) de 8 % annuel fixe capitalisé payable à terme pour la première tranche ; (ii) de 7 % annuel fixe capitalisé payable à terme pour la deuxième tranche ; et (iii) de 3 % annuel

fixe capitalisé payable à terme et 3 % annuel fixe payable annuellement pour la troisième tranche.

Le Prêt n'est pas assorti de sûretés, toutefois la Société a consenti à la BEI un droit d'information et d'audit. Elle a par ailleurs pris un certain nombre d'engagements auprès de la BEI.

En cas de remboursement anticipé de tout ou partie du Prêt tant à l'initiative de la Société que de la BEI, des frais d'annulation dégressifs calculés en pourcentage du montant remboursé seront dus. La BEI pourra quant à elle déclarer sans préavis l'exigibilité anticipée du Prêt dans certains cas énumérés au contrat.

Dans le cadre de ce financement, la Société a complété cet accord, le 7 février 2022, avec la signature d'un contrat de BSA au profit de la BEI. Le nombre de BSA octroyés varie en fonction de la tranche et du cours de l'action de la Société. Chaque BSA donnera le droit de souscrire à une action ordinaire de LYSOGENE au prix de souscription de 0,01 euro et au prix d'exercice calculé sur la base de la moyenne pondérée par les volumes des 3 derniers jours de bourse précédant la fixation du prix, diminuée d'une décote de 5,0 %. Les bons de souscription auront une maturité de 20 ans et seront exerçables 5 ans à partir de la date de décaissement de la première tranche ou à l'occurrence de certains événements, limitant ainsi les risques de dilution à court terme pour les actionnaires.

À la suite du tirage de la première tranche de 3 millions d'euros, le 15 février 2022, 1 337 276 BSA ont été émis au profit de la BEI, à un prix d'exercice de 1,45 euro par BSA, ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription d'un maximum de 1 337 276 actions de la Société (soit 7,20 % du capital social à la date de l'émission, sur une base non diluée).

[Page laissée intentionnellement vide]

Documents disponibles





Des exemplaires du présent document d'enregistrement universel sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 18-20, rue Jacques Dulud, 92200 Neuilly sur Seine.

Le présent document d'enregistrement universel peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.LYSOGENE.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des Assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

À compter de l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société (www.LYSOGENE.com).

Comptes sociaux de la société LYSOGENE SA au 31 décembre 2021

22.1	Comptes sociaux établis en normes françaises de LYSOGENE SA au 31 décembre 2021	220
22.2	Politique de distribution de dividendes	237
22.3	Dépenses non déductibles fiscalement	237
22.4	Tableau des résultats établis en normes françaises des 5 derniers exercices et autres informations	238
22.5	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises de la société LYSOGENE SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	240





22.1 Comptes sociaux établis en normes françaises de LYSOGENE SA au 31 décembre 2021

22.1.1 Bilan

Actif en euros	Note	31/12/2021		31/12/2020	
		Brut	Amort & Prov	Net	Net
ACTIF IMMOBILISÉ					
Immobilisations incorporelles	3	714 371	(442 530)	271 841	133 780
– Concessions, brevets et droits similaires		444 463	(442 530)	1 933	133 780
– Autres immobilisations incorporelles		269 908	–	269 908	–
Immobilisations corporelles	3	530 924	(247 726)	283 198	326 483
– Installations techniques, matériel & out.		38 830	(29 946)	8 884	–
– Autres immobilisations corporelles		492 094	(217 780)	274 314	326 483
Immobilisations financières	3	265 988	–	265 988	353 687
– Autres immobilisations financières		265 988	–	265 988	353 687
Total actif immobilisé		1 511 283	(690 256)	821 027	813 950
ACTIF CIRCULANT					
– Avances et acomptes versés s/cdes	4	450 000	–	450 000	450 000
– Clients et comptes rattachés	4	196 368	–	196 368	66 808
– Autres créances	4	3 539 224	–	3 539 224	6 464 256
– Disponibilités	5	12 336 286	–	12 336 286	18 779 631
– Charges constatées d'avance	4	1 402 115	–	1 402 115	647 345
Total actif circulant		17 923 993	–	17 923 993	26 408 040
– Charges à répartir	6	360 000	–	360 000	–
– Écarts de conversion actif		1 391	–	1 391	–
Total de l'actif		19 796 667	(690 256)	19 106 411	27 221 990

Passif en euros	Note	31/12/2021	31/12/2020
Capitaux propres			
– Capital social		5 173 974	5 052 331
– Primes d'émission, de fusion, d'apport		2 078 718	46 147 713
– Report à nouveau		–	(40 942 872)
– Résultat de l'exercice		(11 433 807)	(3 030 440)
Total capitaux propres	7	(4 181 115)	7 226 732
Autres fonds propres	8	1 185 000	475 000
Provisions pour risques et charges	9	63 891	1 203 035
Dettes			
– Dettes financières		8 000 000	–
– Avances et acomptes reçus s/cdes en cours		7 735 002	10 843 969
– Dettes fournisseurs et comptes rattachés		4 351 741	4 971 617
– Dettes fiscales et sociales		1 873 186	2 341 799
– Autres dettes		78 252	80 182
Dettes	10	22 038 181	18 237 567
– Écarts de conversion passif		454	79 656
Total du passif		19 106 411	27 221 990

22.1.2 Compte de résultat

Compte de résultat en euros	Note	31/12/2021	31/12/2020
Produits d'exploitation			
– Chiffre d'affaires	2.1	3 731 000	13 369 000
– Subventions d'exploitation		18 000	–
– Reprises sur provisions, transferts de charge		655 694	92 215
– Autres produits d'exploitation		41 655	42 847
Total produits d'exploitation		4 446 349	13 504 062
Charges d'exploitation			
– Achats de matières premières et autres approvisionnements		(4 549 780)	(5 191 197)
– Autres achats et charges externes		(10 380 529)	(9 385 581)
– Impôts, taxes et versements assimilés		(43 564)	(65 964)
– Salaires et traitements		(3 238 699)	(3 543 528)
– Charges sociales		(1 407 085)	(1 646 385)
– Dotations aux amortissements et provisions		(253 669)	(192 917)
– Autres charges		(245 128)	(292 350)
Total charges d'exploitation	12	(20 118 454)	(20 317 922)
Résultat opérationnel		(15 672 105)	(6 813 860)
Produits financiers			
– Autres intérêts et produits assimilés		–	52 476
– Différences positives de change		125 683	256 612
Total produits financiers		125 683	309 088
Charges financières			
– Dotations financières aux amortissements et provisions		(1 391)	–
– Intérêts et charges assimilées		(302 013)	–
– Différences négatives de change		–	(352 919)
Total charges financières		(303 404)	(352 919)
Résultat financier	13	(177 721)	(43 831)
Produits exceptionnels			
– Produits exceptionnels sur opérations de gestion		–	1 500
– Produits exceptionnels sur opérations en capital		–	93 309
– Reprises sur provisions et transfert de charges		1 203 035	692 607
Total produits exceptionnels		1 203 035	787 416
Charges exceptionnelles			
– Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(50)	(209 507)
– Charges exceptionnelles sur opérations en capital		(6 088)	–
Total charges exceptionnelles		(6 138)	(209 507)
Résultat exceptionnel	14	1 196 897	577 909
Impôts sur les bénéfices	15	3 219 122	3 249 342
Résultat net		(11 433 807)	(3 030 440)

22.1.3 Notes annexes**Sommaire des notes annexes**

Note 1 La Société	224	Note 7 Capitaux propres	230
1.1 Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.	224	7.1 Capital social	230
1.2 Faits marquants de la période	224	7.2 Instruments financiers donnant accès au capital	232
1.3 Impacts liés à l'épidémie de COVID-19	225	Note 8 Autres fonds propres	233
1.4 Évolution et perspectives	225	Note 9 Provisions pour risques et charges	233
Note 2 Principes et méthodes comptables	225	Note 10 Dettes	233
2.1 Chiffre d'affaires	225	10.1 État des dettes par échéance	233
2.2 Immobilisations incorporelles	226	10.2 Dettes financières	233
2.3 Immobilisations corporelles	226	10.3 Charges à payer rattachées aux dettes	234
2.4 Évaluation des amortissements	226	Note 11 Entreprises liées	234
2.5 Contrat de liquidité / Actions propres	226	Note 12 Charges d'exploitation	234
2.6 Actifs financiers	227	Note 13 Résultat financier	235
2.7 Créances	227	Note 14 Résultat exceptionnel	235
2.8 Disponibilités	227	Note 15 Impôts sur les bénéfices	235
2.9 Avances conditionnées	227	Note 16 Engagements hors bilan	236
2.10 Provisions pour risques et charges	227	16.1 Engagements donnés	236
2.11 Engagements envers les salariés	227	16.2 Engagements reçus	236
2.12 Opérations en devises étrangères	227	Note 17 Effectifs	236
2.13 Dettes	227	Note 18 Honoraires des Commissaires aux comptes	236
2.14 Capitaux propres	227	Note 19 Rémunération des organes de direction	237
2.15 Crédit d'Impôt Recherche	228	Note 20 Évènements postérieurs à la clôture	237
2.16 Résultat par action	228		
2.17 Résultat dilué par action	228		
Note 3 Immobilisations incorporelles, corporelles et financières	228		
3.1 Valeur brute des immobilisations	228		
3.2 Amortissements et provisions sur immobilisations	229		
Note 4 État des créances par échéance	229		
Note 5 Disponibilités	230		
Note 6 Charges à répartir	230		



Les informations ci-après constituent l'annexe des comptes, faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre. Les comptes de l'exercice 2021, qui dégagent une perte de 11 433 807 euros, ont été arrêtés le 30 mars 2022 par le Conseil d'administration.

Note 1 La Société

1.1 Informations relatives à la société LYSOGENE S.A.

LYSOGENE S.A. (ci-après dénommée « LYSOGENE ») est une société anonyme enregistrée et domiciliée à Neuilly-sur-Seine, en France. Fondée en 2009, LYSOGENE est un leader de la recherche et du développement clinique spécialisé dans la thérapie génique des maladies neurodégénératives de l'enfant.

Sa mission est d'améliorer radicalement la santé des patients souffrant de maladies du système nerveux central (SNC) aux besoins médicaux non couverts. Elle développe et délivre des thérapies géniques basées sur les virus adéno-associés (AAV). Ces thérapies ont démontré leur efficacité à délivrer en toute sécurité le matériel génétique dans le système nerveux central.

Cinq indications sont actuellement visées par LYSOGENE : la mucopolysaccharidose de type III A (dite maladie de Sanfilippo A ou MPS IIIA) où la Société a son candidat médicament le plus avancé : LYS-SAF302; la gangliosidose à GM1 (« GM1 ») avec un second candidat médicament : LYS-GM101; le syndrome de l'X Fragile, la maladie de Gaucher et la maladie de Parkinson.

Les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation. Ce principe a été retenu par le Conseil d'administration compte tenu des éléments cités en note 1.4.

1.2 Faits marquants de la période

- Au cours du premier trimestre 2021, LYSOGENE a progressivement reçu les autorisations des agences réglementaires au Royaume-Uni (MHRA), aux États-Unis (FDA) et en France (ANSM) pour démarrer l'essai clinique de thérapie génique avec LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Il s'agit d'un essai clinique global multicentrique, en ouvert, au design adaptatif en deux phases de LYS-GM101 chez des patients atteints des formes infantiles de la gangliosidose à GM1. Les premiers patients ont été traités en juin et août 2021 respectivement au Royal Manchester Children's Hospital au Royaume-Uni et au CHOC Hospital aux États-Unis. Le programme LYS-GM101 a également reçu la désignation *Fast Track* de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine en juillet 2021 ainsi que le *Passeport Innovation* de l'agence réglementaire britannique MHRA en décembre 2021.
- LYSOGENE a par ailleurs enrichi son portefeuille d'un programme de thérapie génique en signant un accord exclusif de licence mondiale avec la SATT Conectus le 11 juin 2021, pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile. Selon les termes de l'accord, LYSOGENE est responsable du développement préclinique et clinique, de la fabrication, des activités réglementaires et de la commercialisation du candidat médicament au niveau mondial. La SATT Conectus a reçu un paiement forfaitaire initial et pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et des redevances sur les futures ventes du produit.
- Au cours de l'année, LYSOGENE a sécurisé plusieurs financements non dilutifs, à savoir un Prêt Garanti par l'État

(PGE) de 5 millions d'euros reçu en février 2021 ainsi qu'un financement de Bpifrance reçu en novembre 2021 constitué d'un prêt innovation de 3 millions d'euros et d'une avance remboursable de 1,3 million d'euros, dont 0,9 million d'euros a été versé à la signature du contrat en 2021 et le reliquat de 0,4 million d'euros sera versé ultérieurement en 2024.

LYSOGENE a également conclu le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement pour accélérer le développement de sa plateforme de thérapie génique. La Société recevra le prêt de la BEI en trois tranches, à savoir une première tranche de 3 millions d'euros versée en février 2022, et deux autres tranches de respectivement 5 et 7 millions d'euros conditionnées à l'atteinte d'étapes prédéfinies. Ce prêt sera également complété d'un accord d'émission de bons de souscription d'actions (BSA) au profit de la BEI, dont le nombre variera en fonction de la tranche et du cours de l'action de la Société.

- À la suite d'un jugement rendu en juin 2021, LYSOGENE a versé une indemnité de 2,8 millions de dollars (environ 2,4 millions d'euros) le 28 juillet 2021 dans le cadre d'un litige commercial avec un partenaire industriel, pour lequel le risque maximal, provisionné au 31 décembre 2019, avait été évalué à 5,0 millions de dollars (environ 4,2 millions d'euros). Le solde de provision de 1,2 million d'euros, enregistré dans les comptes financiers 2020, a été intégralement repris dans les comptes au 31 décembre 2021 (Cf. Note 9).

1.3 Impacts liés à l'épidémie de COVID-19

En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus (SRAS-CoV-2) à l'origine de la maladie dénommée COVID-19 est apparue à Wuhan, en Chine. Depuis lors, l'épidémie de COVID-19 s'est propagée dans de très nombreux pays dont la France et les pays dans lesquels les essais cliniques de la Société sont prévus ou en cours, et son évolution reste incertaine à ce stade.

À partir de 2020, les gouvernements des pays touchés ont successivement pris des mesures d'urgence, dont le confinement de la population, les restrictions de déplacement, la fermeture des établissements scolaires, l'interdiction des rassemblements, et la fermeture des commerces non essentiels, qui ont perturbé le développement des programmes cliniques de la Société et engendré des coûts supplémentaires pour la Société, majoritairement cliniques. Bien que ces mesures aient pu progressivement être allégées tout au long de l'année 2021 grâce à la vaccination des populations, un certain nombre de dispositions sont toujours en place et la résurgence d'un nouveau

variant au coronavirus pourrait obliger les gouvernements à imposer de nouvelles mesures restrictives.

Dans le cadre de l'étude de Phase 2/3 avec LYS-SAF302, l'organisation des visites, le déplacement des patients dans les centres et leur suivi clinique continuent d'être plus difficiles. En outre, le démarrage de l'essai clinique avec LYS-GM101 a été décalé au premier semestre 2021 du fait du retard pris par les agences dans le cadre des processus de revues réglementaires. Malgré un surcoût financier majoritairement lié aux activités cliniques, la Société a su contenir les coûts en 2021 et bénéficier d'économies de frais de déplacement qui sont restés très réduits cette année pour l'ensemble des collaborateurs.

À la date du présent document d'enregistrement universel, l'épidémie de COVID-19 reste endémique en France et dans les pays dans lesquels la Société réalise ses essais cliniques, néanmoins l'expansion de l'immunité générale des populations grâce à la vaccination et aux contaminations permet de réduire progressivement les risques de manière significative.

1.4 Évolution et perspectives

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Au 31 décembre 2021, la Société dispose d'une trésorerie de 12,3 millions d'euros. En sus, la Société a signé le 23 décembre 2021 un accord de prêt de 15,0 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement, réparti en trois tranches, dont la première tranche de 3 millions d'euros a été versée en février 2022. Avec la seconde tranche de financement de 5 millions d'euros, la Société dispose d'un niveau de trésorerie suffisant au regard de l'actuel plan de développement opérationnel de la Société pour financer son activité jusqu'au premier trimestre 2023.

En outre, afin d'assurer le financement de son activité au-delà de cette période, la Société a d'ores et déjà engagé des discussions en vue de renforcer sa trésorerie. Elle étudie les principales options suivantes : (i) une augmentation de capital (placement privé, offre publique, « *equity line* » ou autres instruments de capitaux) ; (ii) un financement sous forme de dette (émission obligataire, avance remboursable ou « *venture loan* ») ; (iii) l'octroi de licences sur un ou plusieurs de ses produits, permettant ainsi de bénéficier de fonds issus de ces collaborations sous forme d'upfront et de milestones).

Note 2 Principes et méthodes comptables

Les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2021 ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 à 121-5 et suivants du Plan Comptable Général. La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que du règlement ANC 2016-07 du 04.11.16 relatif à la réécriture du plan comptable général applicable à la clôture de l'exercice.

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 ;
- intangibilité du bilan d'ouverture ;
- indépendance des exercices ;

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

2.1 Chiffre d'affaires

Le 15 octobre 2018, LYSOGENE et SAREPTA INTERNATIONAL HOLDING GmbH (« SAREPTA ») ont conclu un accord de collaboration et de licence dans le but de développer, produire et commercialiser le produit de thérapie génique LYS-SAF302 pour le traitement de la maladie de Sanfilippo (MPS IIIA).

Selon les termes de cet accord :

- LYSOGENE est responsable du développement du LYS-SAF302 qui inclut la réalisation de l'étude clinique de Phase 2/3 et l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à sa commercialisation ;



- SAREPTA doit payer à LYSOGENE un paiement initial (*upfront fee*) ; des remboursements de frais de R&D; des *milestone fees* pour le développement du candidat médicament LYS-SAF302.

Le contrat SAREPTA répond à la définition d'un contrat long-terme. La méthode à l'avancement a donc été retenue pour le traitement comptable des revenus sur ce contrat. Elle consiste à comptabiliser un revenu partiel à la clôture de l'exercice en fonction du degré d'avancement des coûts induits par la réalisation du contrat. Le choix de cette méthode de reconnaissance des revenus à l'avancement conduit à un alignement avec le traitement comptable retenu par LYSOGENE dans ses comptes aux normes IFRS, conformément à la norme IFRS 15 (absence de retraitement).

Le prix de cette prestation unique a été déterminé en prenant en compte le montant de l'upfront et des milestones acquis ou dont la réalisation est hautement probable. Il s'établissait donc initialement à 53,25 millions d'USD (46,4 millions d'euros).

2.2 Immobilisations incorporelles

La Société comptabilise directement en charges les frais de recherche et développement engagés au cours de l'exercice.

Les brevets, concessions, licences et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Les frais de maintenance des licences sont comptabilisés en charges d'exploitation.

Les licences ne font pas l'objet d'amortissements à l'exception de la licence REGENXBIO qui est amortie sur 3 ans à compter de l'exercice 2019. Jusqu'au 31 décembre 2018, cette licence accordée par la société REGENXBIO à LYSOGENE et concernant

Au 31 décembre 2021, les renégociations initiées en avril 2021 entre SAREPTA et LYSOGENE n'ayant pas abouti, la Société a été amenée à revoir le prix de cette prestation unique. La Société a jugé au cours du second semestre 2021 que le paiement de certaines échéances ne serait plus hautement probable et a plafonné le prix de transaction à 42,4 millions d'euros.

Sur l'exercice 2021, les coûts réels engagés s'élèvent à 2,6 millions d'euros contre 3,4 millions d'euros en 2020. Les coûts dépensés à date depuis 2018 pour cette étude s'élèvent à 12,1 millions d'euros, soit 80,3 % des coûts totaux estimés de l'étude clinique.

Le chiffre d'affaires en 2021 s'élève à 3 731 milliers d'euros, en nette baisse par rapport à 13 369 milliers d'euros en 2020. La reconnaissance de chiffre d'affaires en 2020 reflétait une base de coûts plus importante avec le recrutement des patients dans l'étude clinique et l'impact exceptionnel du changement de méthode de calcul conduisant à un rattrapage de chiffre d'affaires.

le vecteur AAVrh10 n'était pas amortie mais potentiellement dépréciée en cas de perte de valeur. Le brevet, objet de la licence, tombant dans le domaine public en 2022, il a été décidé d'amortir cette immobilisation incorporelle sur 3 ans pour ramener sa valeur nette comptable à zéro à la date d'expiration du brevet.

Les immobilisations incorporelles peuvent faire l'objet d'une dépréciation au cas par cas, lorsque la valeur actuelle devient inférieure à leur valeur comptable. Les dépréciations sont directement inscrites à l'actif en diminution de la valeur des éléments correspondants.

2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production. Les frais accessoires (droit de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes) sont incorporés au coût des immobilisations.

2.4 Évaluation des amortissements

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

- Matériel destiné à la recherche : 1-2 ans
- Agencements et installations : 10 ans

- Matériel de bureau et informatique : 1-5 ans
- Logiciel : 3 ans
- Licence REGENXBIO : 3 ans

Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire.

2.5 Contrat de liquidité / Actions propres

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Paris, LYSOGENE a signé un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité journalière de l'action LYSOGENE. En mars 2020, la Société a transféré son contrat de liquidité à Kepler Cheuvreux. Dans ce cadre, la Société a confié 91 099 euros et 50 386 titres à cet établissement afin que ce

dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

La part du contrat qui est investie en actions propres de la Société par ce prestataire est comptabilisée dans un compte « Actions Propres » en « Actifs financiers » au 31 décembre 2021. La part détenue en trésorerie de ce contrat est présentée à l'actif en « Actifs financiers » pour 102 milliers d'euros.

2.6 Actifs financiers

Les prêts, dépôts et autres créances ont été évalués à leur valeur nominale. Les créances immobilisées ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte de leur valeur actuelle à la clôture de l'exercice.

2.7 Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Les créances font l'objet d'une appréciation au cas par cas et sont dépréciées en fonction du risque évalué.

2.8 Disponibilités

Les disponibilités sont composées de liquidités sur des comptes courants bancaires, évaluées à la valeur nominale et de comptes à terme à très courte échéance.

Les liquidités immédiates en devises ont été converties en euros sur la base du dernier cours de change à la clôture de l'exercice. Les écarts de conversion ont été directement comptabilisés dans le résultat de l'exercice en perte ou en gain de change.

2.9 Avances conditionnées

La Société bénéficie d'aides publiques sous forme d'avances conditionnées.

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres ». Les dépenses engagées sur les projets sont

comptabilisées en charges d'exploitation. En cas d'échec du projet financé, une demande de constatation d'échec est formulée auprès de l'organisme financeur. Si elle aboutit, l'abandon de créance est constaté en produit exceptionnel dès réception de l'acceptation du constat d'échec. Dans le cas contraire, ces avances sont remboursées selon un échéancier préétabli.

2.10 Provisions pour risques et charges

Des provisions pour risques et charges sont constituées lorsque la Société a une obligation à l'égard d'un tiers et qu'il est probable ou certain qu'elle devra faire face à une sortie de

ressources au profit de ce tiers sans contrepartie. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêté des comptes.

2.11 Engagements envers les salariés

Les salariés de la Société peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite.

Les engagements de retraite et assimilés au titre des indemnités de fin de carrière et des médailles du travail au 31 décembre 2021 ont été évalués par une méthode statistique. Le calcul se

fait individu par individu. L'engagement de la Société est constitué de la somme des engagements individuels.

Les engagements envers les salariés ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information en engagements hors bilan.

2.12 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de clôture. La différence résultant de la conversion des

dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan au poste « Écart de conversion ». Les pertes de change latentes font l'objet d'une provision pour risque, pour leur totalité.

2.13 Dettes

Les dettes sont évaluées à leur montant nominal.

2.14 Capitaux propres

L'attribution non gratuite d'instruments de capitaux est inscrite dans les capitaux propres dans la rubrique « Primes d'émission, de fusion, d'apport » au prix d'attribution de ces instruments.

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options ou de bons de souscription d'actions sont comptabilisées en augmentation de capital, à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons (cf. Note 7.2).



2.15 Crédit d'Impôt Recherche

Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être imputé sur le montant de l'impôt sur les sociétés. Ce crédit d'impôt est comptabilisé dans le poste « Impôts sur les bénéfices ».

2.16 Résultat par action

Le résultat par action est calculé à partir du résultat et du nombre d'actions en circulation à la clôture de l'exercice.

2.17 Résultat dilué par action

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat et du nombre d'actions en circulation à la clôture de l'exercice, ajusté des effets de toutes les actions potentielles dilutives.

Note 3 Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Valeur brute des immobilisations

Valeur brute des immobilisations en euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	444 463	269 908	-	714 371
Immobilisations corporelles				
- Installations techniques, matériel & out.	28 460	10 370	-	38 830
- Installations générales, agencements divers	296 735	-	-	296 735
- Matériel de transport	262	-	-	262
- Matériel de bureau, informatique et mobilier	192 915	5 694	(3 512)	195 097
Immobilisations corporelles	518 372	16 064	(3 512)	530 924
Immobilisations financières				
- Prêts, autres immobilisations financières	353 687	1 045 046	(1 132 745)	265 988
Immobilisations financières	353 687	1 045 046	(1 132 745)	265 988
Total valeur brute des immobilisations	1 316 522	1 331 018	(1 136 257)	1 511 283

L'augmentation de la valeur brute des immobilisations incorporelles au cours de l'exercice 2021 s'explique principalement par :

- l'acquisition d'une licence exclusive mondiale pour le développement et la commercialisation d'un candidat médicament dans le traitement du syndrome de l'X Fragile, le 11 juin 2021 auprès de la SATT Conectus ;
- la réalisation au cours de l'exercice d'une série documentaire dans le cadre du projet *Rare Disease Real Life*.

Les immobilisations incorporelles sont également constituées d'une licence exclusive concédée par la Société REGENXBIO en 2013 pour l'utilisation de certains brevets visant le vecteur AAVrh10. À compter de l'exercice 2019, cet actif est amorti sur 3 ans en linéaire (Cf. Note 2 – Paragraphe 2.2) ;

Les immobilisations financières correspondent principalement :

- au contrat de liquidité (Cf. Note 2.5) à hauteur de 116 milliers d'euros (augmentation de 25 milliers d'euros) ;
- aux actions propres détenues par la Société à hauteur de 102 milliers d'euros (diminution de 32 milliers d'euros) ;
- au dépôt de garantie lié au bail commercial à hauteur de 48 milliers d'euros.

Leur variation s'explique principalement par :

- les achats et ventes d'actions de la Société au titre du contrat de liquidité (Cf. Note 2.5) ;
- le remboursement du dépôt de garantie de 80 milliers d'euros lié à un contrat de portage suite à la résiliation du contrat.

3.2 Amortissements et provisions sur immobilisations

Amortissements et provisions en euros	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	(310 683)	(131 847)	–	(442 530)
Immobilisations corporelles				
– Installations techniques, matériel & out.	(28 460)	(1 486)	–	(29 946)
– Installations générales, agencements divers	(63 984)	(29 673)	–	(93 657)
– Matériel de transport	(197)	(52)	–	(249)
– Matériel de bureau, informatique et mobilier	(99 248)	(28 111)	3 485	(123 874)
Immobilisations corporelles	(191 889)	(59 322)	3 485	(247 726)
Immobilisations financières				
– Prêts, autres immobilisations financières	–	–	–	–
Immobilisations financières	–	–	–	–
Total amortissements et provisions	(502 572)	(191 169)	3 485	(690 256)

Les dotations aux amortissements et provisions sont stables sur l'exercice par rapport à 2020, et sont principalement liées à :

- l'amortissement de la sous-licence REGENXBIO (Cf. Note 2 – Paragraphe 2.2) ;
- l'amortissement des travaux d'aménagement et du parc informatique.

Note 4 État des créances par échéance

État des créances en euros	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an
Créances de l'actif immobilisé			
– Autres immobilisations financières	265 988	217 971	48 017
Total créances de l'actif immobilisé	265 988	217 971	48 017
Créances de l'actif circulant			
– Avances et acomptes versés s/cdes	450 000	–	450 000
– Clients et comptes rattachés	196 368	196 368	–
– État, Crédit d'Impôt Recherche	3 219 122	3 219 122	–
– État, taxe sur la valeur ajoutée	304 911	304 911	–
– Débiteurs divers	15 191	15 191	–
– Charges constatées d'avance	1 402 115	1 402 115	–
Total créances de l'actif circulant	5 587 707	5 137 707	450 000

Toutes les créances ont une échéance inférieure à un an, à l'exception :

- du dépôt de garantie de 48 milliers d'euros relatif au bail commercial signé avec BTP Prévoyance, propriétaire des locaux loués à la Société, et dont la prochaine période triennale prendra fin le 17 juin 2022 ;
- d'une avance de 450 milliers d'euros versée à un prestataire dans le cadre des études cliniques.

Les créances « Impôt sur les bénéficiaires » correspondent aux Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») dont bénéficie la Société. En l'absence de résultat imposable, et du fait que la Société répond à la définition communautaire des petites et moyennes entreprises (« SME »), ces créances sont remboursables l'année suivant celle de leur constatation. La Société a perçu au cours de l'exercice 2021 le

remboursement du CIR au titre de 2020, soit 3 249 milliers d'euros. Au titre 2021, la créance de CIR s'élève à 3 219 milliers d'euros.

Les charges constatées d'avance sont essentiellement constituées d'avances faites au titre de contrats portant sur des travaux de recherche et développement pour 1 306 milliers d'euros au 31 décembre 2021, contre 563 milliers d'euros au 31 décembre 2020. En effet, les charges relatives à ces contrats sont reconnues en fonction de l'estimation de la Société quant à l'avancement des travaux, engendrant la comptabilisation de charges constatées d'avance ou de factures non parvenues en fonction du niveau de facturation desdits travaux.

Les autres créances ont par ailleurs été diminuées des avoirs à recevoir d'un partenaire industriel dans le cadre d'un différend commercial. Compte tenu du dénouement du litige en juin 2021 (Cf. Note 1.2), ces avoirs ne sont plus activés.

**Note 5 Disponibilités**

Au 31 décembre 2021, les disponibilités de la Société sont composées exclusivement de comptes courants bancaires.

Note 6 Charges à répartir

Les charges à répartir correspondent aux honoraires engagés pendant l'exercice 2021 pour l'obtention du PGE et des avances remboursables et prêts accordés par Bpifrance.

Note 7 Capitaux propres

Les variations des capitaux propres entre le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2021 sont présentées ci-dessous :

Capitaux propres en euros	31/12/2020	Affectation du résultat	Souscription BSA	Acq. actions gratuites	Imputation du report à nouveau sur les primes d'émission	Résultat de l'exercice	31/12/2021
– Capital social	5 052 331	–	–	121 643	–	–	5 173 974
– Bons de souscription d'actions	93 164	–	25 960	–	–	–	119 124
– Primes d'émission	46 054 549	–	–	(121 643)	(43 973 312)	–	1 959 594
– Report à nouveau	(40 942 872)	(3 030 440)	–	–	43 973 312	–	–
– Résultat de l'exercice	(3 030 440)	3 030 440	–	–	–	(11 433 807)	(11 433 807)
Total des capitaux propres	7 226 732	–	25 960	–	–	(11 433 807)	(4 181 115)

7.1 Capital social

Capital social	31/12/2021	31/12/2020
Capital social en euros	5 173 974	5 052 331
Nombre d'actions	17 246 580	16 841 104
– Dont actions ordinaires	17 246 580	16 841 104
– Dont actions de préférence	–	–
Valeur nominale en euros	0,30	0,30

Au 31 décembre 2021, le capital social est composé de 17 246 580 actions ordinaires d'une valeur de nominale de 0,30 euro par action.

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2020 :

Nature des mouvements en milliers d'euros	Date de transaction	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Valeur nominale
Au 31 décembre 2019		13 656 259	4 096 878	39 952 088	0,3
– Augmentation de capital	18/03/20	2 731 251	819 375	6 910 066	–
– Augmentation de capital (AGA-2017 T4)	01/06/20	33 885	10 165	(10 165)	–
– Augmentation de capital (AGA-2018 T2)	03/07/20	33 750	10 125	(10 125)	–
– Augmentation de capital (AGA-2018)	13/12/20	385 959	115 788	(115 788)	–
– Coûts de transaction		–	–	(578 363)	–
Au 31 décembre 2020		16 841 104	5 052 331	46 147 713	0,3
– Imputation du report à nouveau débiteur sur les primes d'émission		–	–	(43 973 312)	–
– Emission de BSA (BSA 01-2021)	19/01/21	–	–	25 960	–
– Augmentation de capital (AGA-2018)	03/07/21	33 750	10 125	(10 125)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019)	03/07/21	159 498	47 849	(47 849)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-1)	06/12/21	75 796	22 739	(22 739)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-2)	06/12/21	75 795	22 739	(22 739)	–
– Augmentation de capital (AGA-2019-3)	06/12/21	60 637	18 191	(18 191)	–
Au 31 décembre 2021		17 246 580	5 173 974	2 078 718	0,3

- Le 18 mars 2020, la Société a procédé à une augmentation de capital libérée en numéraire et réservée au profit de la Société d'investissement OrbiMed Advisors LLC et de la Société Sarepta Therapeutics Inc. Cette opération s'est traduite par une émission de 2 731 251 actions ordinaires nouvelles de 0,3 euro de valeur nominale assortie d'un prime d'émission de 6 910 066 euros sur laquelle sont imputés des coûts de transaction à hauteur de 578 363 euros.
- Le 1^{er} juin 2020, 33 885 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2017).
- Le 3 juillet 2020, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018).
- Le 13 décembre 2020, 65 692 actions gratuites ont été acquises par les salariés de la Société (plan AGA 2018).
- Le 13 décembre 2020, 320 267 actions gratuites ont été acquises par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2018).
- Lors de l'Assemblée générale du 25 juin 2021, il a été décidé d'imputer les pertes figurant aux Réserves sur le compte Prime d'émission à concurrence d'une somme de 43 973 312 euros.
- Le 19 janvier 2021, 44 000 bons de souscriptions d'actions (« BSA 01-2021 ») ont été émis au profit de deux administrateurs.
- Le 3 juillet 2021, 33 750 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2018).
- Le 3 juillet 2021, 159 498 actions gratuites ont été acquises par la Présidente-Directrice Générale (plan AGA 2019).
- Le 6 décembre 2021, 75 796 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-1).
- Le 6 décembre 2021, 75 795 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-2).
- Le 6 décembre 2021, 60 637 actions gratuites ont été acquises par un salarié de la Société (plan AGA 2019-3).

7.2 Instruments financiers donnant accès au capital

Les nouveaux instruments émis en 2021 sont les suivants :

- Le 19 janvier 2021 : 44 000 bons de souscription d'actions (« BSA 01-2021 ») ont été émis au profit de deux administrateurs de la Société. La charge relative à ce plan s'élève à 12 milliers d'euros au 31 décembre 2021.
- Le 19 avril 2021 : 248 211 actions gratuites (« AGA 2021 -1 ») ont été émises au profit des salariés et 160 769 actions gratuites (« AGA 2021-2 ») au profit de la Présidente-Directrice Générale. La charge relative à ces plans s'élève à 330 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Date	Type	Nombre de bons/actions émis au 31/12/2020	Nombre de bons/actions émis en 2021	Nombre de bons/actions annulés ou exercés au 31/12/2021	Nombre de bons/actions restant au 31/12/2021	Nbre max. d'actions pouvant être émis	Prix d'exercice par action en euros	Date limite d'exercice
14/04/15	BSA 2015-1	18 822	–	9 411	9 411	94 110	3,00	13/04/25
28/05/15	BSA 2015-2	28 234	–	28 234	–	–	3,00	27/05/25
23/11/16	AGA 2016	518 369	–	518 369	–	–	–	23/11/20
23/11/16	SO 2016	235 670	–	141 402	94 268	94 268	5,76	22/11/26
23/11/16	BSA 2016	23 567	–	–	23 567	23 567	5,76	22/11/26
30/03/17	AGA 03-2017	96 526	–	96 526	–	–	–	29/03/18
30/03/17	BSA 03-2017	68 947	–	–	68 947	68 947	5,37	29/03/27
30/03/17	SO 03-2017	43 627	–	43 627	–	–	5,6	29/03/27
14/11/17	AGA 11-2017	271 526	–	271 526	–	–	–	13/11/27
14/11/17	SO 11-2017	20 000	–	20 000	–	–	4,68	13/11/27
22/03/18	BSA 03-2018	22 000	–	–	22 000	22 000	3,37	21/03/28
11/05/18	BSA 05-2018	22 000	–	22 000	–	–	2,24	10/05/28
03/07/18	AGA 07-2018	135 000	–	101 250	33 750	33 750	–	03/07/22
25/10/18	BSA 10-2018	22 000	–	22 000	–	–	1,63	24/10/28
13/12/18	SO 12-2018	12 059	–	–	12 059	12 059	1,59	12/12/28
13/12/18	AGA 12-2018	387 059	–	387 059	–	–	–	13/12/20
03/07/19	AGA 07-2019	159 498	–	159 498	–	–	–	03/07/21
25/09/19	BSA 2019	44 000	–	44 000	–	–	1,38	25/09/29
06/12/19	AGA 12-2019-1	151 591	–	75 796	75 795	75 795	–	06/12/22
06/12/19	AGA 12-2019-2	75 795	–	75 795	–	–	–	06/12/21
06/12/19	AGA 12-2019-3	122 273	–	61 637	60 636	60 636	–	06/12/22
21/04/20	AGA 12-2019-3	183 960	–	–	183 960	183 960	–	21/04/22
21/04/20	AGA 12-2019-4	445 668	–	–	445 668	445 668	–	21/04/22
21/04/20	AGA 12-2019-5	1 620	–	520	1 100	1 100	–	21/04/22
24/09/20	SO 2020	21 792	–	–	21 792	21 792	2,25	24/09/22
24/09/20	AGA 2020-1	16 421	–	–	16 421	16 421	–	24/09/22
19/01/21	BSA 01-2021	–	44 000	–	44 000	44 000	2,75	18/01/23
19/04/21	AGA 2021-1	–	248 211	21 000	227 211	227 211	–	19/04/23
19/04/21	AGA 2021-2	–	160 769	–	160 769	160 769	–	19/04/23
Total		3 148 024	452 980	2 165 818	1 435 186	1 519 885		

Note 8 Autres fonds propres

Les autres fonds propres d'un montant de 1 185 milliers d'euros sont constitués d'avances remboursables accordées par l'organisme public Bpifrance (cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5.1 du présent document d'enregistrement universel).

Dans le cadre de ses recherches, la Société bénéficie d'avances obtenues, de la part de Bpifrance, pour un montant global de 1 850 milliers d'euros, dont 190 milliers d'euros ont été

remboursés au cours de l'exercice 2021 et 155 milliers d'euros au titre de l'exercice 2020.

En novembre 2021, Bpifrance a accordé à la Société une avance remboursable d'un montant de 1 300 milliers d'euros pour financer la préparation des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X Fragile, dont 900 milliers d'euros ont été versés à date.

Note 9 Provisions pour risques et charges

La provision pour risques et charges de 1 203 milliers d'euros comptabilisée au 31 décembre 2020 a été intégralement reprise à la suite du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel (Cf. Note 1.2).

Note 10 Dettes

10.1 État des dettes par échéance

État des dettes en euros	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an et cinq ans au plus	À plus de cinq ans
Dettes financières				
– Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	8 000 000	–	6 438 740	1 561 260
– Fournisseurs et comptes rattachés	4 351 741	4 351 741	–	–
– Personnel et comptes rattachés	626 108	626 108	–	–
– Organismes sociaux	1 156 196	1 156 196	–	–
– Taxe sur la valeur ajoutée	1	1	–	–
– Autres impôts, taxes et assimilés	90 881	90 881	–	–
– Autres dettes	78 252	78 252	–	–
Total dettes	14 303 179	6 303 179	6 438 740	1 561 260

Le montant des factures non parvenues, compris dans le poste « Fournisseurs et comptes rattachés », est principalement constitué de travaux sur des projets de développement scientifiques en cours pour 2 414 milliers d'euros.

La Société règle ses factures dans les délais impartis. Seules ne sont pas réglées aux échéances portées sur les factures, les factures qui font l'objet de litige et sont en attente de résolution dudit litige.

10.2 Dettes financières

Les emprunts et dettes financières sont composées de financements non dilutifs obtenus au cours de l'exercice 2021 (Cf. Chapitre 20, Paragraphe 20.5 du présent document d'enregistrement universel), à savoir :

- un Prêt Garanti par l'État (« PGE ») de 5 M€ (4,8 millions d'euros nets de frais). Ce prêt garanti par l'Etat français à hauteur de 90 % sera amorti sur 5 ans à partir de mars 2023 ;

- un prêt Innovation de 3 millions d'euros accordé par Bpifrance, destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1. Ce prêt sera amorti sur 5 ans à partir de juin 2024.

**10.3 Charges à payer rattachées aux dettes**

Charges à payer en euros	31/12/2021	31/12/2020
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
– Factures non parvenues	2 833 091	1 044 590
Dettes fiscales et sociales		
– Personnel, congés à payer	131 653	173 106
– Personnel, bonus à payer	494 455	676 367
– Organismes sociaux, charges sur congés à payer	56 617	73 165
– Organismes sociaux, charges sur bonus à payer	208 452	281 487
– Taxe sur les salaires	311 368	311 368
– Autres charges à payer	345 542	484 100
Autres dettes		
– Charges à payer filiales US	78 252	69 675
Total charges à payer	4 459 430	3 113 858

Au 31 décembre 2021, le total des charges à payer s'établit à 4 459 milliers d'euros contre 3 114 milliers d'euros au 31 décembre 2020. L'augmentation de 1 345 milliers d'euros est essentiellement due à l'augmentation du poste « Factures non parvenues » dans le cadre de prestations liées au candidat médicament LYS-GM101.

Note 11 Entreprises liées

Au 31/12/2021, il n'y a pas d'entreprise liée à LYSOGENE SA.

Note 12 Charges d'exploitation

Charges d'exploitation en euros	31/12/2021	31/12/2020	Variation
– Achats de matières premières et autres approvisionnements	(4 549 780)	(5 191 197)	641 417
– Autres achats et charges externes	(10 380 529)	(9 385 581)	(994 948)
– Impôts, taxes et versements assimilés	(43 564)	(65 964)	22 400
– Salaires et traitements	(3 238 699)	(3 543 528)	304 829
– Charges sociales	(1 407 085)	(1 646 385)	239 300
– Dotations aux amortissements et provisions	(253 669)	(192 917)	(60 752)
– Autres charges	(245 128)	(292 350)	47 222
Charges d'exploitation	(20 118 454)	(20 317 922)	199 468

Les charges d'exploitation sont stables sur l'exercice 2021, l'augmentation des charges externes due principalement au dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel étant compensée par la moindre production de lots cliniques de LYS-GM101 et la diminution de la masse salariale.

Les achats de matières premières correspondent principalement à la production des lots cliniques pour les deux programmes en cours de développement. La baisse de ce poste sur l'exercice est due à la diminution des campagnes de production des lots cliniques de Phase 1/2 du candidat médicament LYS-GM101.

Les autres achats et charges externes correspondent principalement aux coûts de R&D associés aux deux programmes en cours de développement (préclinique, clinique et

réglementaire) et aux coûts généraux (loyers, honoraires comptables et juridiques, voyages, etc.). L'augmentation de ce poste sur l'exercice s'explique principalement par :

- l'impact du dénouement d'un litige commercial avec un partenaire industriel entraînant la reprise du solde de la provision pour risques de 1,2 milliard d'euros et le versement par la Société de 2,1 millions d'euros (hors intérêts financiers) à son partenaire, le 28 juillet 2021 ;
- partiellement compensé par la diminution des dépenses cliniques relatives au candidat médicament LYS-SAF302.

La diminution des postes Salaires et traitements et Charges sociales est liée à la variation des effectifs.

Note 13 Résultat financier

Produits et charges financières en euros	31/12/2021	31/12/2020
– Autres intérêts et produits assimilés	–	52 476
– Différences positives de change	125 683	256 612
Total produits financiers	125 683	309 088
– Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions	(1 391)	–
– Intérêts et charges assimilées	(302 013)	–
– Différences négatives de change	–	(352 919)
Total charges financières	(303 404)	(352 919)
Résultat financier	(177 721)	(43 831)

Le résultat financier est négatif sur l'exercice de 178 milliers d'euros, principalement constitué de :

- la comptabilisation en 2021 des intérêts financiers versés par la Société dans le cadre du dénouement du litige commercial avec un partenaire industriel pour 302 milliers d'euros (Cf. Note 1.2) ;
- un gain de change latent de 126 milliers d'euros sur le compte courant en USD.

Note 14 Résultat exceptionnel

Produits et charges exceptionnels en euros	31/12/2021	31/12/2020
– Produits exceptionnels sur opérations de gestion	–	1 500
– Produits exceptionnels sur opérations en capital	–	93 309
– Reprises sur provisions et transfert de charges	1 203 035	692 607
Total produits exceptionnels	1 203 035	787 416
– Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	(50)	(209 507)
– Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(6 088)	–
– Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	–	–
Total charges exceptionnelles	(6 138)	(209 507)
Résultat exceptionnel	1 196 897	577 909

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2021 est essentiellement constitué d'une reprise de provision de 1 203 milliers d'euros relative au dénouement du litige commercial avec un partenaire

industriel. Ce litige avait également fait l'objet d'une reprise de 693 milliers d'euros en 2020, correspondant aux charges associées effectivement engagées au cours de cet exercice.

Note 15 Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en produit en compte de résultat au titre de l'impôt sur les bénéfices correspond au CIR 2021. Il s'élève à 3 219 milliers d'euros au titre de l'exercice 2021. Au titre de l'exercice 2020, il a été enregistré dans les comptes pour une valeur de 3 249 milliers d'euros.

Au titre de l'exercice 2021, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 14 649 milliers d'euros. Le montant total de déficits reportables s'élève à 74 490 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

Note 16 Engagements hors bilan**16.1 Engagements donnés****Indemnités de départ à la retraite**

Les engagements de retraite s'élèvent à 99 milliers d'euros au 31 décembre 2021. Les principales hypothèses utilisées pour l'évaluation des engagements de retraite sont les suivantes :

Hypothèses	31/12/2021	31/12/2020
– Augmentation des salaires	3 %	6 %
– Taux d'actualisation	0,98 %	0,34 %
– Hypothèse de retraite	Départ volontaire	Départ volontaire
– Âge de départ à la retraite	64 ans	64 ans

Le taux d'actualisation est basé sur les taux de rendement d'obligations de première qualité à la fin de la période comptable.

Obligations au titre des contrats de location

La Société a signé un bail commercial avec BTP Prévoyance portant sur les locaux du siège social de la Société.

La durée de location correspond à la période non résiliable complétée le cas échéant des options de renouvellement dont l'exercice par la Société est raisonnablement certain :

- elle est de quatre ans et demi pour le bail initial du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-sur-Seine (3^e étage, siège de la Société) signé en date du 1^{er} décembre 2014 et résilié de manière amiable et anticipée avec le propriétaire le 18 juin 2019;

- elle est de neuf ans pour le nouveau bail du 18/20 Rue Jacques Dulud à Neuilly-sur-Seine, signé le 18 juin 2019 avec ce même propriétaire, qui vient en substitution de celui de 2014 afin d'intégrer le coût de m² supplémentaires (prise à bail désormais du 3^e et 2^e étage) et permettre le rallongement de la période de location.

16.2 Engagements reçus

Néant

Note 17 Effectifs

Les effectifs à la clôture des exercices sont les suivants :

Effectifs	31/12/2021	31/12/2020
– Cadres	20	21
– Non cadres	3	2
Total	23	23

Madame Karen Aiach, Présidente-Directrice Générale, mandataire social exécutif, ne bénéficie pas d'un contrat de travail avec la Société et, au titre de ce statut, ne fait pas partie des effectifs présentés ci-dessus.

Note 18 Honoraires des Commissaires aux comptes

Les honoraires des Commissaires aux comptes figurant aux comptes de résultat de l'exercice s'analysent comme suit :

Au 31 décembre 2021 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	147,0	88 %	20,0	12 %	167,0
Services autres que la certification des comptes	–	–	–	–	–

Au 31 décembre 2020 en milliers d'euros	Deloitte & Associés		Lex & Associés		Total
	Honoraires	%	Honoraires	%	
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	154,0	91,1%	15,0	8,9%	169
Services autres que la certification des comptes	–	–	–	–	–

Note 19 Rémunération des organes de direction

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à Conseil d'administration, le Président du Conseil d'administration, les Directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations des dirigeants de LYSOGENE comptabilisées en charges au cours de l'exercice 2021 s'élèvent à 1 030 milliers d'euros.

Note 20 Évènements postérieurs à la clôture

Le 11 janvier 2022, LYSOGENE a reçu la notification de la résiliation des accords de licence conclus avec SAREPTA pour le programme LYS-SAF302 dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IIIA (MPS IIIA). Cette résiliation, qui sera effective le 11 juillet 2022, fait suite à des discussions infructueuses pour le transfert à la Société de la responsabilité de la production du produit commercial au niveau mondial. Elle permettra à LYSOGENE de récupérer les droits relatifs à la commercialisation et au développement de LYS-SAF302 aux

États-Unis et dans d'autres territoires en dehors de l'Europe, ainsi que la responsabilité de l'approvisionnement commercial mondial du produit, qui avaient été cédés à SAREPTA.

Compte tenu de cette résiliation, la Société reconnaîtra en chiffre d'affaires sur l'exercice 2022, le solde des sommes versées par SAREPTA au titre du développement du programme LYS-SAF302 qui s'élèvera à environ 8 millions d'euros (Cf. Note 2.1).

22.2 Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

22.3 Dépenses non déductibles fiscalement

Le tableau suivant présente les dépenses non déductibles fiscalement relatives à l'exercice 2021 :

Résultat comptable net 2021	(11 433 807)
Réintégrations (dépenses non déductibles fiscalement)	
– Divers	4 356
Déductions	
– Crédit d'Impôt Recherche 2021	(3 219 122)
Résultat fiscal 2021	(14 648 573)



22.4 Tableau des résultats établis en normes françaises des 5 derniers exercices et autres informations

Le tableau suivant présente les résultats consolidés des cinq derniers exercices de la Société :

	2021	2020	2019	2018	2017
Capital en fin d'exercice					
– Capital social (en milliers d'euros)	5 174	5 052	4 097	4 066	3 696
– Nombre d'actions émises	17 246 580	16 841 104	13 656 259	13 552 761	12 320 085
Opérations et résultat de l'exercice (en milliers d'euros)					
– Chiffre d'affaires net	3 731	13 369	13 373	3 590	–
– Résultat avant impôts et dotations aux amortissements et provisions	(15 601)	(6 779)	(4 481)	(11 933)	(16 823)
– Impôts sur les bénéfices	(3 219)	(3 249)	(3 154)	(2 310)	(2 568)
– Résultat après impôts et dotations aux amortissements et provisions	(11 434)	(3 030)	(3 389)	(9 618)	(14 313)
– Résultat distribué (au cours de l'exercice)	–	–	–	–	–
Résultats par action (en euros)					
– Résultat après impôts, et avant dotations aux amort. et provisions	(12 381 782)	(3 530 130)	(1 326 750)	(9 622 303)	(14 255 421)
– Résultat après impôts et dotations aux amortissements et provisions	(11 433 807)	(3 030 440)	(3 388 912)	(9 618 285)	(14 313 309)
– Résultat par action	(0,66)	(0,18)	(0,25)	(0,71)	(1,16)
Personnel					
– Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	23	23	18	15	14
– Montant de la masse salariale de l'exercice (en milliers d'euros)	4 646	5 190	4 229	3 587	2 894

Conformément aux articles L. 441-6-1 du Code de commerce issu de la loi 2008-776 du 4 août 2008 et D. 441-4 du Code de commerce issu du décret 2008-1492 du 30 décembre 2008, notre Société est tenue de publier au présent rapport de gestion, la décomposition, à la clôture de l'exercice, du solde de ses dettes à l'égard de ses fournisseurs, et des créances à l'égard de ses clients, par date d'échéance.

Au 31 décembre 2021, le solde des dettes dues par la Société à l'égard de ses fournisseurs s'élève à la somme globale de 1 439 960 euros.

Le solde des créances sur ses clients s'élève à la somme globale de 33 455 euros.

Ces soldes font apparaître les délais de paiement théoriques ou factuels ci-après :

en milliers d'euros	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice							Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice							
	Tranches de retard de paiement	Total	dont le terme est échu					Total 1 jour et plus	Total	Pas de retard	dont le terme est échu				Total 1 jour et plus
			Pas de retard	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus				1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	
Nombre de factures concernées	111	83	4	7	3	14	28	6	–	–	–	–	6	6	
Montant total des factures concernées (TTC)	1 440	1 259	5	27	19	130	181	33	–	–	–	–	33	33	
Pourcentage des factures concernées (TTC)		87 %	0 %	2 %	1 %	9 %	12 %		0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	100 %	
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice (TTC)	14 930	8 %	0 %	0 %	0 %	1 %	1 %								
Pourcentage du montant total des factures émises de l'exercice (TTC)								725	–	–	–	–	5 %	–	



22.5 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises de la société LYSOGENE SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

LEX & Associés
21, rue Viète
75017 PARIS

LYSOGENE

Société Anonyme
18-20, rue Jacques Dulud
92200 Neuilly-sur-Seine

Deloitte & Associés
6, place de la Pyramide
92908 Paris - La Défense Cedex

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2021

À l'assemblée générale de la société LYSOGENE

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société LYSOGENE relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

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 des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance, prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2021 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

La crise mondiale liée à la pandémie de COVID-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, 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.

Contrat avec Sarepta Therapeutics (note 2.1 de l'annexe)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Lysogène a conclu avec Sarepta Therapeutics en octobre 2018 un accord de collaboration et de licence dans le but de développer, produire et commercialiser le produit de thérapie génique LYS-SAF302. Par cet accord, Lysogène concède à Sarepta le droit de produire et de distribuer le produit sur certains territoires. Lysogène réalisera l'étude clinique de phase 2/3 et l'ensemble des démarches jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation.</p> <p>En rémunération de cet accord, Lysogène recevra de Sarepta :</p> <ul style="list-style-type: none"> des paiements pour la phase de développement, constitués notamment d'<i>upfronts</i> et de versements lors de la réalisation de <i>milestones</i>, des paiements de <i>milestones</i> de ventes et de royalties durant la phase de commercialisation. <p>À la même date, Lysogène a octroyé à Sarepta Therapeutics une option exclusive pour négocier un accord de licence exclusive pour le produit LYS-GM101 dans tous les pays hors Europe.</p> <p>Les paiements reçus au cours de l'exercice pour ces accords et le chiffre d'affaires comptabilisé au titre de cet exercice s'élèvent à 654 milliers d'euros et 3 731 milliers d'euros respectivement. Les modalités de comptabilisation de ces accords et les jugements exercés par la direction à cet effet sont exposés dans la note 2.1 de l'annexe des comptes annuels.</p> <p>Nous avons considéré que le traitement comptable de ces accords constitue un point clé de l'audit dans la mesure où :</p> <ul style="list-style-type: none"> l'évaluation du chiffre d'affaires à comptabiliser sur l'exercice repose sur la détermination du prix de la prestation unique et sur la mesure appropriée de l'avancement de l'étude, qui impliquent des jugements importants de la direction notamment sur le budget total prévisionnel de l'étude et le suivi des dépenses déjà engagées, ces accords constituent la seule source de chiffre d'affaires de Lysogène depuis l'exercice 2018. 	<p>Nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> examiner l'accord conclu entre Lysogène et Sarepta Therapeutics, vérifier la concordance des éléments retenus dans le calcul du prix de la prestation unique avec le contrat Sarepta et apprécier le caractère hautement probable des montants retenus, examiner les procédures de contrôle mises en place par la société pour estimer les budgets prévisionnels, ces derniers incluant les dépenses de recherche et développement spécifiques au projet LYS-SAF302, analyser la cohérence avec les données issues du processus budgétaire des dépenses encourues au 31 décembre 2021 ainsi que les dépenses prévisionnelles relatives au projet LYS-SAF302 prises en compte pour mesurer le taux d'avancement de l'étude à la clôture de l'exercice. <p>Nous avons également vérifié que la note 2.1 de l'annexe aux comptes annuels donne une information appropriée sur les modalités de comptabilisation des accords avec Sarepta Therapeutics et sur les jugements exercés par la direction à cet effet, ainsi que la note 20 qui expose les conditions de la résiliation du contrat par Sarepta reçue en janvier 2022.</p>

Écritures d'inventaire relatives aux frais de recherche et développement engagés au travers de contrats de sous-traitance (notes 4 et 10 de l'annexe)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Dans le cadre du développement de ses principales études (fabrication des lots de tests de médicaments et conduite des études cliniques), la société engage des dépenses de recherche et de développement, comptabilisées en charges, au travers de contrats de sous-traitance. Ces charges externes s'élèvent sur l'exercice clos le 31 décembre 2021 à 10 381 milliers d'euros soit 52 % des charges d'exploitation de l'exercice.</p> <p>Les factures de ces prestataires étant souvent reçues après l'arrêté des comptes et le rythme des services rendus sur ces contrats n'étant pas identique aux échéanciers de facturation, la société doit procéder à des estimations afin de comptabiliser les écritures d'inventaire (charges constatées d'avance, factures non parvenues) nécessaires et respecter ainsi le principe de séparation des exercices. Ces estimations impliquent des jugements de la direction qui portent notamment sur la mesure de l'avancement des études.</p> <p>Au 31 décembre 2021, les charges constatées d'avance et les factures non parvenues relatives à ces contrats s'élèvent respectivement à 1 402 milliers d'euros et 2 912 milliers d'euros.</p> <p>L'ampleur des montants concernés et l'importance des jugements nécessaires pour la détermination de ces écritures nous conduisent à considérer la comptabilisation des écritures d'inventaire relatives aux dépenses de recherche et de développement engagées dans le cadre de ces contrats comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> analyser les contrats de sous-traitance et leurs avenants, examiner les procédures mises en œuvre par la société pour réaliser le suivi des dépenses engagées contrat par contrat, corroborer, par sondage, l'avancement des programmes de recherche retenu au moyen des données scientifiques obtenues auprès des prestataires externes, réaliser des entretiens avec la direction pour fiabiliser ces données, tester l'exactitude arithmétique des données chiffrées.



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 vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes annuels destinés à être 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 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 destinés à être inclus dans le rapport financier annuel, établis sous la responsabilité de la Présidente Directrice Générale.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par l'entité dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société LYSOGENE par l'assemblée générale du 29 juin 2016 pour le cabinet Deloitte & Associés et par celle du 22 juin 2017 pour LEX & Associés.

Au 31 décembre 2021, le cabinet Deloitte & Associés était dans la 6^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet LEX & Associés dans la 5^{ème} année, dont cinq années pour les deux cabinets depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

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 des commissaires 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.

Paris et Balma, le 19 avril 2022

Les commissaires aux comptes

Membres de la Compagnie Régionale de Paris et de Versailles

LEX & Associés

Lionel COHEN

Deloitte & Associés

Etienne ALIBERT

[Page laissée intentionnellement vide]

Glossaire



Axone : l'axone est une des trois grandes parties qui composent un neurone. C'est une fibre nerveuse qui permet de transmettre les signaux électriques entre les neurones. L'axone a plusieurs terminaisons nerveuses pour se connecter avec plusieurs neurones à la fois. Les nerfs sont composés d'axones. La myéline, qui entoure les axones dans le système nerveux central, permet d'améliorer ses performances. L'axone assure également le transport de protéines entre les cellules et les synapses.

Barrière hémato-encéphalique : la barrière hémato-encéphalique est un groupement de cellules qui bloque le sang au niveau du cerveau, afin d'en réguler son flux. La barrière hémato-encéphalique assure également un rôle de protection du système nerveux central contre des agents pathogènes, des toxines et certaines hormones présents dans le sang.

Biodistribution : la biodistribution fait référence à la répartition du médicament dans les différents organes.

CAR-T (thérapie) : Chimeric antigen receptor T cell. Il s'agit d'une thérapie visant à modifier génétiquement les lymphocytes T du système immunitaire pour leur permettre de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales, qu'elles peuvent ensuite « tuer ». Cette forme de thérapie génique modifie uniquement les lymphocytes qui sont ensuite injectés aux patients.

CGMP : Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations ou Bonnes Pratiques de Fabrication, désignent un gage de qualité appliqué à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire. Elles garantissent une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

CRO : Contract Research Organization

Dystonie : la dystonie est un trouble du tonus musculaire lié à un mauvais signal envoyé par le cerveau.

Étude de toxicité : l'étude de toxicité permet de mesurer les effets toxiques d'un produit, c'est-à-dire la capacité ou la propriété d'une substance de causer des effets néfastes.

Étude de morbidité : l'étude de morbidité permet de mesurer l'incidence et la prévalence d'une certaine maladie ou de certains signes.

Gène recombinant : se dit d'un individu ou d'une cellule ayant subi une recombinaison génétique. La recombinaison génétique consiste au phénomène conduisant à l'apparition, dans une cellule ou dans un individu, de gènes ou de caractères héréditaires dans une association différente de celle observée chez les cellules ou individus parentaux.

Immunosuppresseur (Traitement) : les traitements immunosuppresseurs sont des médicaments qui réduisent ou bloquent les réactions immunitaires de l'organisme.

Incidence : l'incidence fait référence au nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population.

IND : une IND (Investigational New Drug) est une demande exprimée à l'autorité de santé US (FDA) pour obtenir l'autorisation d'administrer un candidat médicament à des patients dans le cadre d'essais cliniques. Aux États-Unis, une fois qu'une IND a été soumise à la *Food and Drug Administration* (FDA) pour évaluation, celle-ci a 30 jours afin de déterminer si l'approbation de l'essai clinique doit faire l'objet d'une mise en attente. S'il y a absence de communication de la FDA au 31^e jour suivant la soumission de l'IND, l'essai clinique peut procéder tel que soumis, suite à son approbation par un comité d'éthique de la recherche. Cela est l'équivalent d'une demande d'autorisation d'essai clinique en France.

Maladie autosomique récessive : une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. Une maladie autosomique récessive est une maladie dont la cause vient du père mais également de la mère.

Maladie monogénique : les maladies sont dites monogéniques lorsqu'elles sont associées au dysfonctionnement d'un gène unique.

Maladies rares : les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté. Le seuil admis est d'une personne atteinte sur 2 000 en Europe et d'une personne atteinte sur 200 000 aux États-Unis.

Phase Pivot : la phase Pivot ou essai de Phase II/III est une étude comparative d'efficacité, qui compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence ou dans le cas de LYSOGENE pour le LYS-SAF302 à l'histoire naturelle de la maladie de Sanfilippo.

Phénotype : en génétique, le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu.

Plasmide : un plasmide désigne en microbiologie ou en biologie moléculaire une molécule d'ADN distincte de l'ADN chromosomique, capable de réplication autonome et non essentielle à la survie de la cellule.

Prévalence : la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies à un instant donné ou sur une période donnée.

Précurseur : un précurseur est une molécule servant de point de départ à la synthèse d'une autre molécule.

Priority Review Voucher : une revue accélérée accordée par la FDA au développeur d'un traitement pour les maladies négligées et les maladies pédiatriques rares.

Promoteur : un promoteur est une région de l'ADN située à proximité d'un gène et est indispensable à la transcription de l'ADN en ARN.



Promoteur CAG : le promoteur CAG est fréquemment utilisé pour conduire des niveaux d'expression enzymatique forts.

Sérotype : ensemble des caractéristiques antigéniques de certains micro-organismes (bactéries, virus, champignons), permettant de différencier des souches appartenant à une même espèce.

SUMF1 : il s'agit d'une enzyme cellulaire nécessaire à l'activation des sulfatases.

Thalamus : le thalamus est une zone de forme ovoïde, constituée d'une paire de noyaux gris cérébraux, situé à la partie profonde du cerveau, de part et d'autre du troisième ventricule, entre le cortex et le tronc cérébral.

Tropisme neuronal : le tropisme neuronal réfère à une réaction d'orientation des neurones, de la tendance des neurones.

[Page laissée intentionnellement vide]

Tables de concordance



24.1	Table de concordance avec le Rapport Financier Annuel	250
24.2	Table de concordance avec le Rapport de Gestion	250
24.3	Table de concordance avec le Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise	251

24.1 Table de concordance avec le Rapport Financier Annuel

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document d'enregistrement universel (« DEU »), les informations qui constituent le Rapport Financier Annuel en application des articles L.451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

Rapport Financier Annuel	DEU 2021
1 Attestation du responsable du rapport financier annuel	Chapitre 1
2 Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
3 Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous
4 Comptes établis en normes IFRS	Chapitre 18
5 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels établis en normes IFRS	Section 18.2
6 Comptes annuels de la société LYSOGENE SA établis en normes françaises	Chapitre 22
7 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de la société LYSOGENE SA établis en normes françaises	Section 22.5
8 Honoraires des contrôleurs légaux des comptes	Paragraphe 18.1.5 et 22.1.3

24.2 Table de concordance avec le Rapport de Gestion

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document d'enregistrement universel (« DEU »), les informations qui constituent le Rapport de Gestion du Conseil d'administration mentionné aux articles L.225-100 et suivants, L.232-1 II et R.225-102 et suivants du Code de commerce.

Rapport de Gestion	DEU 2021
1 Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Chapitres 5 et 18
2 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats, ainsi que de la situation financière de la Société, notamment au regard de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires	Chapitres 7, 8 et 18
3 Affectation des résultats	Chapitre 22
4 Dépenses non déductibles fiscalement	Section 22.3
5 Rappel des dividendes distribués	Section 22.2
6 Indicateurs clés de performance de nature financière et non financière, y compris les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Section 5.7 et chapitre 15
7 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société / Risques technologiques	Chapitre 3
8 Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique	Section 5.7
9 Procédure de contrôle interne et gestion des risques relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Section 14.5
10 Information sur les délais de paiement des fournisseurs	Chapitre 22
11 Activité en matière de recherche et développement	Sections 5.5 et 7.2.2
12 Évolution prévisible et perspectives d'avenir	Chapitre 5 et section 10.2
13 Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	Section 10.1
14 Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	Section 15.3
15 État 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 16.8

Rapport de Gestion		DEU 2021
16	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	N/A
17	Participation croisée	N/A
18	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
19	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Chapitre 16 et paragraphe 19.1.3
20	Lorsque la Société a consenti à ses dirigeants des options de souscription ou d'achat d'actions, ou des actions gratuites, le rapport de gestion doit préciser l'option prise pour la conservation des titres	Chapitre 19
21	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Paragraphe 19.1.7
22	Évolution du titre – Risque de variation de cours	Section 16.7
23	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Section 22.4
24	Déclaration de performances extra-financières	N/A
25	Succursales existantes	N/A
26	Montant des prêts inter-entreprises	N/A
27	Informations relatives à l'exploitation d'une installation Seveso	N/A

24.3 Table de concordance avec le Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document d'enregistrement universel (« DEU »), les informations qui constituent le Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise établi en application des articles L.225-37 et suivants du Code de commerce.

Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise		DEU 2021
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	Section 13.1
	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 2021 ou attribués à raison du mandat au titre de 2021 à chaque mandataire social de LYSOGENE S.A., proportion relative de la rémunération fixe et variable, utilisation de la possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable	Section 13.2
3	Mention des engagements de toute nature pris par LYSOGENE S.A. 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	Paragraphes 13.2.2 à 13.2.4
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	Paragraphe 13.2.5
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 13.2.5

Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise		DEU 2021
6	Manière dont le vote de la dernière Assemblée générale ordinaire prévu au II de l'article L.22-10-34 a été pris en compte	Section 13.3
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	Section 13.3
II Informations relatives à la composition et au fonctionnement des organes de direction, d'administration et de surveillance		
Informations visées par l'article L.225-37-4 et L.22-10-10 du Code de commerce		
1	Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice 2021	Paragraphe 12.1.2
2	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 LYSOGENE S.A., d'autre part, une autre société contrôlée par LYSOGENE S.A. au sens de l'article L. 233-3, à l'exception des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales	Sections 12.3 et 17.2
3	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 commerce, et faisant apparaître l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice 2021	Paragraphe 19.1.5
4	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	Paragraphe 12.1.1 et Section 14.1
5	Composition et conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration	Paragrapes 12.1.1 et 19.2.2
6	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
7	Éventuelles limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Directeur Général	Paragraphe 19.2.2.2.1
8	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
9	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 19.2.5.1.3
10	Description de la procédure mise en place par la Société en application du second alinéa de l'article L.22-10-12 et de sa mise en œuvre	Section 12.3
11	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	Paragraphe 19.1.8

La société LYSOGENE remercie l'ensemble des familles ayant accepté de figurer en photo dans son document d'enregistrement universel.

Photos réalisées et partagées par la National MPS Society

Conception et réalisation



+33 (0)1 40 55 16 66



18-20 rue Jacques Dulud
92200 Neuilly-sur-Seine – France