INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 222 946,77 euros
Siège social : 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France
RCS Dijon 537 530 255

DOCUMENT DE REFERENCE INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF.

Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège d'Inventiva, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet d'Inventiva (www.inventivapharma.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org). Le site internet d'Inventiva et les informations qu'il contient ne sauraient être considérés comme partie intégrante d'un prospectus le cas échéant, sauf à être incorporés par référence.

SOMMAIRE

Profil de la Société 6

Équipe dirigeante 7

Chiffres clés 9

Historique de la Société 11

1. Activités et marchés 15

1.1 Aperçu des activités 15

1.1.1 Présentation générale d'Inventiva 15
1.1.2 Stratégie 19
1.1.3 Portefeuille produit de la Société 21
1.1.4 Lanifibranor pour le traitement de la NASH 21
1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de DS et CS 34
1.1.6 Le programme Hippo : un programme innovant dans le domaine de l'oncologie et de la fibrose 45
1.1.7 Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes 47
1.1.8 Collaboration avec Boehringer Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la société dans le domaine de la fibrose 48
1.1.9 Concurrence 48
1.1.10 Organisation des activités de recherche et développement 49
1.1.11 Unité de production et équipements 50
1.1.12 Un processus de fabrication sous-traité à des fabricants de médicaments spécialisés 50

1.2 Réglementation et approbation des autorités compétentes 51

1.2.1 États-Unis - Procédure d'approbation de la FDA 51
1.2.2 Union européenne - Procédure d'approbation de l'EMA 57
1.2.3 Autres processus internationaux d'autorisation de mise sur le marché de médicaments 61
1.2.4 Tarification et remboursement 61
1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et autres activités de la Société 61

1.3 Brevets et licences 63

1.3.1 Politique d'innovation 63
1.3.2 Brevets et demandes de brevets 64
1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence 70
1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle 71

1.4 Contrats importants 72

1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie 72
1.4.2 Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim 73
1.4.3 Les contrats de collaboration scientifique, d'essais cliniques et précliniques 74
1.4.4 Contracts Research Organization (CRO) 74
1.4.5 Contrat de services 75

2. Facteurs de risques et contrôle interne *76*

2.1 Facteurs de risques 76

2.1.1 Risques liés à l'activité de la société 76
2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers 87
2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société 89

2.1.4 Risques règlementaires et juridiques 92
2.1.5 Risques financiers 98
2.1.6 Assurances et couvertures de risques 102
2.1.7 Faits exceptionnels et litiges 107

2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques 108
2.2.1 Contrôle interne et gestion des risques 108
2.2.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques 109

3. Rapport sur le gouvernement d'entreprise 117

3.1 Présentation du Conseil d'administration 117
3.1.1 Biographie des administrateurs 117
3.1.2 Composition du Conseil d'administration 125
3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration 126

3.2 Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités 127
3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration 127
3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit 128
3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination 129
3.2.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités 131

3.3 Direction générale 131
3.3.1 Directeur Général et Directeur Général Délégué 131
3.3.2 Mode d'exercice de la direction générale 132
3.3.3 Limitation des pouvoirs 132

3.4 Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise 133
3.4.1 Application du Code Middlenext 133
3.4.2 Conflits d'intérêts 134
3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale 135
3.4.4 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique 135

3.5 Rémunérations et avantages 138
3.5.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux 138
3.5.2 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2018 144
3.5.3 Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux 147

3.6 Tableau des délégations 154

4. Informations comptables et financières 163

4.1 Présentation générale de l'activité 163
4.2 Evènements significatifs survenus au cours de l'exercice 2018 163
4.2.1 Activité et portefeuille produits 163
4.2.2 Partenariats avec Abbvie et Boehringer Ingelheim 165
4.2.3 Evénements impactant le capital social de la Société 165
4.2.4 Crédit Impôt Recherche 166

4.3 Analyse des résultats 167
4.3.1 Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation 167
4.3.2 Charges opérationnelles 168
4.3.3 Autres produits et charges opérationnels 171
4.3.4 Résultat financier 172
4.3.5 Impôts sur les sociétés 173
4.3.6 Résultat net 173

4.4 Analyse de la situation financière 173

4.4.1 Actif non courant 173
4.4.2 Actif courant 174
4.4.3 Capitaux propres 175
4.4.4 Passif non courant 175
4.4.5 Passif courant 176

4.5 Trésorerie et Capitaux 176
4.5.1 Trésorerie nette 176
4.5.2 Informations sur les sources de financement 177
4.5.3 Analyse des flux de trésorerie 180

4.6 Evènements récents et prochaines étapes clés attendues 183
4.7 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018 185
4.7.1 Incorporations par référence des comptes IFRS 2017 et 2016 185
4.7.2 Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon le référentiel comptable IFRS 186

4.8 Rapport du Commissaire aux comptes 242
4.9 Autres informations comptables et financières 243

5. Responsabilité d'Entreprise 244

5.1 Informations sociales 244
5.1.1 Effectif 244
5.1.2 Organisation du temps de travail 247
5.1.3 Relations sociales 247
5.1.4 Santé et Sécurité 248
5.1.5 Formation 249
5.1.6 Égalité de traitement 250
5.1.7 Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail ("OIT") 250

5.2 Informations environnementales 251
5.2.1 Politique générale en matière environnementale 251
5.2.2 Pollution 253
5.2.3 Economie circulaire 253
5.2.4 Changement climatique 254
5.2.5 Protection de la biodiversité 255

5.3 Informations sociétales 255
5.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société 255
5.3.2 Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes) 255
5.3.3 Sous-traitance et fournisseurs 256
5.3.4 Loyauté des pratiques 257
5.3.5 Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme 258

5.4 Note méthodologique 258
5.5 Rapport de l'organisme tiers indépendant 259

6. Autres informations 262

6.1 Capital et actionnariat 262
6.1.1 Capital social 262
6.1.2 Principaux actionnaires 264
6.1.3 Droits de vote des principaux actionnaires 265
6.1.4 Déclaration relative au contrôle de la Société 266
6.1.5 Politique de distribution des dividendes 267

6.1.6 Acquisition par la Société de ses propres actions 267
6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société 269
6.1.8 Cours de bourse 271

6.2 Titres donnant accès au capital et options d'achat 272
6.2.1 Tableau récapitulatif du nombre d'actions pouvant résulter de l'exerice des BSA et BSPCE émis par la Société depuis sa création 272
6.2.2 Bons de souscription d'actions ("BSA") 273
6.2.3 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE") 275
6.2.4 Actions attribuées gratuitement ("AGA") 276
6.2.5 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés 279
6.2.6 Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua 282

6.3 Principales dispositions statutaires 283
6.3.1 Acte constitutif et statuts 283
6.3.2 Documents accessibles au public 291

6.4 Personnes responsables 291
6.4.1 Attestation du responsable du document de référence 291
6.4.2 Responsable de l'information financière 292

6.5 Commissaire aux comptes 292

7. Informations financières en normes françaises et rapport sur les conventions réglementées 293

7.1 Informations financières en normes françaises 293
7.1.1 Présentation de l'activité et des résultats de la Société 293
7.1.2 Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 295
7.1.3 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon les normes comptables françaises 330
7.1.4 Tableau des résultats et autres éléments caratéristiques au cours des cinq derniers exercices 334
7.1.5 Informations sur les délais de paiement des clients et des fournisseurs 335

7.2 Rapport sur les conventions réglementées 337

8. Glossaire 339

9. Tables de concordance 342

9.1 Table de concordance du document de référence 342
9.2 Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale 345

Définitions

Dans le présent document de référence, et sauf indications contraires, les termes "**Inventiva**" ou la "**Société**" désignent la société Inventiva S.A. dont le siège social est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Dijon sous le numéro 537 530 255.

Informations prospectives

Le présent document de référence contient des indications sur les objectifs ainsi que 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 "considérer", "envisager", "penser", "avoir pour objectif", "s'attendre à", "entendre", "devoir", "ambitionner", "estimer", "croire", "souhaiter", "pouvoir", ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine. Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent document de référence pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la section 2.1 "*Facteurs de risques*" du présent document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet significatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre toute ou partie de leur investissement.

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent document de référence contient en outre 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 de référence 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.

Glossaire

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire définissant certains termes techniques utilisés dans le présent document de référence figure en section 8 "Glossaire " du présent document de référence.

Arrondi des chiffres

Certains chiffres (y compris les données exprimées en milliers ou en millions d'euros ou de dollars) et les pourcentages présentés dans le présent document de référence ont été arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le présent document de référence peuvent légèrement différer de ceux obtenus par l'addition des valeurs exactes (non arrondis) de ces mêmes chiffres.

Abréviations

Certains chiffres sont donnés en milliers d'euros et en millions d'euros, mentionnés respectivement en K€ et en M€ dans le présent document de référence.

Profil de la Société

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de médicaments agissant sur les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. Inventiva développe des programmes thérapeutiques innovants dans le domaine des maladies fibrotiques, de l'oncologie et des maladies orphelines pour lesquels le besoin médical est important.

La Société développe lanifibranor son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ("**NASH**"), une maladie pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH, bien que sous-diagnostiquée, est estimée à environ 12% chez les adultes aux Etats-Unis. Lanifibranor est une molécule chimique administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (PPARα, γ, δ). Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones, et qui activés par liaison d'un ligand contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. Inventiva évalue lanifibranor dans un essai cliniques de Phase IIb pour le traitement de la NASH. Cet essai clinique viendra en appui des demandes réglementaires tant auprès des autorités européennes qu'américaines. Le lanifibranor est également en cours d'évaluation aux Etats-Unis dans un essai clinique de Phase II pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique ("**NAFLD**") chez les patients souffrant du diabète de type 2, la maladie hépatique la plus courante dans les pays développés et qui intervient avant le développement de la NASH. Si les résultats de cette étude sont positifs, la Société estime que ces résultats soutiendraient les soumissions règlementaires de lanifibranor pour le traitement de la NASH.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement de la mucopolysaccaridose de type VI (MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy), une maladie génétique rare et très grave de l'enfant. Ce candidat médicament a également le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS, où s'accumulent des sulfates de chondroïtine ou de dermatane (MPS I ou syndromes de Hurler/Sheie, MPS II ou syndrome de Hunter, MPS IVa ou syndrome de Morqio et MPS VII ou syndrome de Sly). Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare, "**RPDD**"). Inventiva évalue odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement des patients adultes souffrant de la MPS de type VI sous-type dont l'incidence est estimée à environ 1 cas pour 240.000 à 400.000 naissances, avec des différences selon les pays.

Inventiva développe également un portefeuille de programmes thérapeutiques précliniques. Parmi ces derniers, le programme de la Société développé dans la voie de signalisation Hippo vise à interrompre les interactions entre deux protéines, *Yes Associated Protein* ("**YAP**") et *Transcriptional enhanced associate domain* ("**TEAD**"), qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo.

Inventiva a noué deux partenariats stratégiques avec AbbVie et Boehringer Ingelheim, pour le développement de nouveaux programmes thérapeutiques respectivement dans le domaine des maladies auto-immunes (notamment dans le psoriasis) et de la fibrose. Ces partenariats prévoient notamment le versement à Inventiva de paiements en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux ainsi que des redevances sur les ventes des produits développés dans le cadre de ces partenariats. Dans le cadre du projet RoRγ, AbbVie évalue actuellement ABBV-157 dans un essai clinique de Phase 1, candidat médicament issu de la collaboration avec la Société pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis.

La plateforme de découverte de la Société comprend une équipe scientifique de 90 personnes dont plus de 75% ont travaillé ensemble pendant plus de 15 années. L'équipe scientifique est dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et informatique, pharmacocinétique et pharmacologie. Par ailleurs, la Société dispose de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont 60% environ sont la propriété de la Société, ainsi que de ses propres laboratoires et équipements.

Équipe dirigeante

Organisation de la société, une équipe dirigeante solide et complémentaire

La Société a constitué une équipe de direction solide et expérimentée, justifiant d'une expérience reconnue dans le domaine de la R&D acquise dans de grands laboratoires pharmaceutiques ainsi que dans des sociétés de biotechnologie. La majorité des cadres et des salariés possède une vaste expérience internationale et travaille dans le secteur pharmaceutique depuis plus de 15 ans en moyenne. En outre, la Société, afin d'élargir son expertise et d'accélérer ses projets de R&D, s'est constituée un vaste réseau de collaborations et de partenariats allant de collaborations académiques aux partenariats dans la fabrication des produits et dans la conduite des opérations cliniques.

L'équipe de direction

	Frédéric Cren, Président-Directeur Général et co-fondateur Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le Président Directeur Général et le co-fondateur d'Inventiva. Il a occupé plusieurs postes-clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott de 2010 à 2012. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, M. Cren a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, il a été responsable de la franchise fénofibrate de Fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, il est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, M. Cren a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group en tant que consultant et manager au sein du pôle santé de ce même groupe. Il est titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MA de l'Université Johns Hopkins et d'une licence de l'Université Paris IX Dauphine.
	Docteur Pierre Broqua, Directeur Général Délégué, Directeur scientifique et co-fondateur Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 25 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et, enfin, d'Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. Parmi ses plus remarquables accomplissements, il y'a la co-découverte de lanifibranor et, alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals, la co-découverte du dégarelix, un antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®). Pierre Broqua est titulaire d'un doctorat en pharmacologie de l'Université Paris-Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.

	Jean Volatier, Directeur administratif et financier Jean Volatier a commencé sa carrière chez PricewaterhouseCoopers dans les bureaux de Paris et de Philadelphie (de 1989 à 1996). De 1996 à 1999, il a travaillé pour les Laboratoires URGO Soins & Santé, en charge du contrôle de gestion opérationnel, puis de la direction financière des opérations internationales des Laboratoires Fournier, poste qu'il a occupé jusqu'en 2006. De 2007 à 2011, M. Volatier a occupé différents postes de directeur administratif et financier au sein des groupes Soufflet et NAOS. Jean a obtenu un Magistère en Sciences de Gestion de l'Université Paris IX Dauphine en 1989 et est titulaire du D.E.S.C.F. En 2011, il a obtenu le Mastère Executive Management Global RSE de Mines ParisTech.
	Docteur Marie-Paule Richard, Directeur médical et responsable du développement Marie-Paule Richard a été nommée Directrice Médicale en octobre 2018 afin de reprendre les fonctions occupées précédemment par Monsieur Abitbol dont le départ en retraite interviendra à la fin du mois d'avril 2019. De 2014 à 2018, le Dr. Richard a occupé le poste de Directrice Médicale de la société de biotechnologie belge TigGenix SA, acquise par Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Avant cela, elle avait occupé les fonctions de Directrice Médicale pour le groupe pharmaceutique d'AiCuris GmbH & Co. de 2010 à 2012. Elle était également Vice-Présidente du Développement Clinique de Sanofi Pasteur, la division vaccins de Sanofi SA, de 2001 à 2007, ainsi que Directrice Senior Monde chez GlaxoSmithKline plc de 2000 à 2001, et Directrice du Développement Clinique d'Aventis Pharma SA de 1993 à 2000. Le Dr. Richard est titulaire d'un doctorat en Médecine de l'Université de Nancy.

Chiffres clés

La Société qui ne détient aucune filiale ou participation, a établi de façon volontaire, en plus de ses comptes annuels en normes comptables françaises qui figurent à la section 7.1.2 du présent document de référence, des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (ci-après "**les normes IFRS**" ou "**IFRS**"), présentés dans la section 4.7 du présent document de référence.

Informations financières sélectionnées de l'état de la situation financière

en milliers d'euros

ACTIF	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*[1]
Actif non courant	**8 178**	**7 147**
dont immobilisations incorporelles	*1 543*	*1 806*
dont autres actifs non courants	*2 374*	*572*
Actif courant	**71 634**	**67 220**
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	*56 692*	*59 051*
TOTAL ACTIF	**79 812**	**74 367**
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres	**61 596**	**61 895**
Passif non courant	**3 134**	**3 460**
dont Passifs sur contrats	*1 673*	*1 896*
Passif courant	**15 082**	**9 013**
dont Passifs sur contrats	*548*	*811*
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	**79 812**	**74 367**

Informations financières sélectionnées du compte de résultat

en milliers d'euros	2018	2017 *retraité*[1]
Chiffre d'affaires	**3 197**	**4 797**
Autres produits d'exploitation	4 853	5 161
Frais de recherche et développement	(31 638)	(26 733)
Marketing - Développement commercial	(225)	(353)
Frais généraux et administratifs	(6 045)	(5 062)
Autres produits (charges) opérationnels	(3 395)	(449)
Résultat opérationnel	**(33 253)**	**(22 639)**
Résultat financier	**(111)**	**278**
Produits (charges) d'impôt	(253)	3,278
Résultat net	**(33 617)**	**(19 082)**

[1] Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète.

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*[2]
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(34 207)	(17 002)
dont marge brute d'autofinancement	*(35 180)*	*(24 956)*
dont Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	*974*	*7 953*
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(420)	6 171
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	32 267	45 014
(Diminution)/augmentation de la trésorerie	**(2 360)**	**34 184**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	59 051	24 868
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	56 692	59 051

Historique de la Société

2011

Création de la Société en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott, parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua détiennent ensemble 9 772 500 actions, représentant environ 43,8% du capital et environ 61% des droits de vote de la Société, au 4 février 2019.

2012

Rachat à deux filiales d'Abbott, Laboratoires Fourniers S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., par la Société d'une plateforme intégrée de recherche et développement (R&D), comprenant des laboratoires de 12 000 m^2 situés sur le site de Daix en Bourgogne, des équipements et une chimiothèque de 240 000 molécules, et d'un portefeuille de candidats médicaments.

Mise en place du partenariat de recherche avec AbbVie portant sur le projet RORγ pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et sur un projet dans le domaine de la fibrose.

Recrutement des équipes de recherche et début des activités opérationnelles de la Société le 27 août 2012.

Lancement du programme de recherche YAP/TEAD pour le traitement du cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques.

Obtention du statut de Jeune Entreprise Innovante et de l'agrément Crédit Impôt Recherche.

2013

Focus de la Société sur les maladies fibrotiques et l'oncologie. Lancement des recherches dans le domaine de la modulation épigénétique. Renforcement de l'équipe de direction de la Société avec le recrutement du responsable du département de Biologie et Pharmacologie et du responsable du département de Chimie.

2014

Mise à disposition des clients de la Société de la plateforme biologique intégrée (FibrAssist) développée par la Société dans le domaine de la fibrose. Repositionnement du programme clinique lanifibranor dans le traitement des maladies fibrotiques.

Obtention de la désignation de médicament orphelin par l'EMA sur son candidat médicament lanifibranor dans le traitement de la SSc et de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Preuve du potentiel thérapeutique du candidat médicament odiparcil dans la MPS VI suite à la validation in vitro dans des cellules de patients atteints de MPS VI de l'activité du produit.

Développement du portefeuille de molécules dans le domaine de la modulation épigénétique. Passage de la première étape du projet RORγ en collaboration avec AbbVie. Obtention du label FCPI (BPI).

2015

Accord avec AbbVie pour l'utilisation de la plateforme FibrAssist. Validation de l'approche thérapeutique sur le programme préclinique YAP/TEAD.

Création du consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans le domaine de l'épigénétique pour son projet NSD2 et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program).

Obtention de la désignation de médicament orphelin par la FDA aux États-Unis pour lanifibranor dans le traitement de la SSc.

Obtention d'une autorisation auprès de l'EMA pour conduire les études de carcinogénicité et les études de toxicité en parallèle de l'étude clinique de phase IIb sur les patients atteints de la SSc.

Création d'une équipe clinique avec le recrutement d'un directeur du développement, d'un directeur d'étude et d'un assistant de recherche clinique.

Lancement de l'étude de Phase IIb FASST (*For A Systemic Sclerosis Treatment*) chez des patients atteints de SSc avec lanifibranor. Mise en place du comité d'étude clinique sur lanifibranor dans la NASH.

Nouvelles preuves du potentiel thérapeutique du candidat médicament odiparcil dans la MPS I, II et VI dans des modèles vitro et vivo. Approbation du brevet européen d'odiparcil dans ces indications.

Mise en place du comité d'étude clinique sur odiparcil : préparation d'une étude de phase I/II chez des patients atteints de MPS VI.

Inclusion des premiers patients atteints de la SSc dans l'étude de Phase IIb FASST.

2016

Sélection de plusieurs candidats précliniques ciblant le récepteur nucléaire RORγ et entrée en phase I de développement clinique d'ABBV-553, le premier candidat médicament issu du partenariat avec AbbVie.

Signature du partenariat avec la société Boehringer-Ingelheim pour le développement de nouveaux traitements contre la fibrose pulmonaire idiopathique et d'autres maladies fibrotiques.

Lancement de l'étude de Phase IIb NATIVE (*NAsh Trial to Validate Lanifibranor Efficacy*) chez des patients atteints de la NASH avec lanifibranor.

Délivrance du brevet Européen (phase régionale) pour odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS.

Démonstration de l'activité d'odiparcil dans un modèle relevant de la MPS VI.

Obtention d'une bourse ANR dans le cadre du projet YAP/TEAD d'un montant de 800 000 euros dont 200 000 euros pour la Société dans le cadre du projet Hippocure mené conjointement avec l'Institut Curie. Projet débuté en octobre 2016 pour une durée de 30 mois selon des termes et conditions déjà définis et agréés par l'Institut Curie et la Société dans le dossier déposé à l'ANR.

Création d'un consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans leur domaine pour le projet TheraYap et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program) pour un montant de 1 500 000 euros dont 760 000 euros pour la Société.

Transformation de la forme sociale de la Société suite à l'assemblée générale du 31 mai 2016 en société anonyme à conseil d'administration.

2017

Introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris en février 2017. Réalisée dans le cadre d'une offre au public et d'un placement global à destination d'investisseurs institutionnels européens et américains, l'introduction en bourse a permis de lever un montant brut d'environ 48,5 millions d'euros par voie d'augmentation de capital.

Randomisation des premiers patients de l'étude de Phase IIb NATIVE (*NASH Trial to Validate lanifibranor Efficacy*) chez des patients atteints de la NASH avec lanifibranor.

Lancement de l'étude de Phase IIa "iMProveS" et recrutement du premier patient. Cette étude a pour objectif l'évaluation du candidat médicament odiparcil pour les patients souffrant de la MPS VI.

Versement d'un montant de 2,3 millions d'euros obtenus dans le cadre du programme de recherche YAP/TEAD.

Obtention de la désignation de médicament orphelin par la FDA aux États-Unis et par l'EMA en Europe, pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

Exercice par Boehringer Ingelheim de son option pour développer conjointement avec la Société de nouveaux traitements contre la fibrose pulmonaire idiopathique dans le cadre de la collaboration débutée en mai 2016. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a déclenché le versement d'un paiement d'étape de 2,5 millions d'euros.

La division INN (*International Non-proprietary Name*) de l'Organisation Mondiale de la Santé attribue le nom de lanifibranor au candidat médicament IVA337 dans le traitement de la NASH et de la SSc.

Finalisation du recrutement avec 145 patients inclus dans l'étude de Phase IIb FASST, dédiée à l'évaluation de lanifibranor pour le traitement des patients souffrant de la SSc.

Screening du premier patient de l'étude de Phase IIa iMProveS (improve MPS treatment) chez des patients atteints de la MPS VI avec odiparcil.

2018

Recommandation positive en janvier 2018 du *Data Safety Monitory Board* ("**DSMB**") pour l'étude FASST qui après avoir revu toutes les données de sécurité, y compris les événements indésirables, et analysé la conduite de l'étude a recommandé que celle-ci continue sans aucun changement du protocole.

Résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAGs intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

Premiers résultats des études de carcinogénicité de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR lanifibranor chez le rat.

Etude aux États-Unis de Phase II initiée par un investigateur avec lanifibranor pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique chez des patients atteints de diabète de type 2.

Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes d'un montant d'environ 35 millions d'euros dont le règlement-livraison est intervenu le 17 avril 2018.

Approbation par la FDA de la demande d'IND à l'initiative d'un investigateur autorisant l'étude de Phase II avec lanifibranor pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique chez des patients atteints de diabète de type 2.

Conclusions positives des deux DSMB pour les études de Phase IIb dans la sclérodermie systémique et dans la NASH avec lanifibranor.

Analyse préliminaire des résultats des études de carcinogénicité avec lanifibranor mettant en évidence un bon profil de sécurité.

Création de l'initiative panNASH™, un groupe de travail sous forme de comité composé d'experts internationaux indépendants, visant à promouvoir la visibilité et la compréhension de la NASH, à partager leur expertise en la matière et à établir la meilleure approche dans le traitement de cette maladie.

Dernière visite du dernier patient pour son étude de Phase IIb dans la SSc, ainsi que la deuxième analyse positive du DSMB pour son étude de Phase IIb dans la NASH avec lanifibranor.

2019

Annonce des résultats de l'étude de Phase IIb FASST pour le traitement de la forme diffuse de la sclérodermie systémique. L'étude clinique FASST n'ayant pas atteint son critère d'évaluation principal Inventiva a décidé d'arrêter le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la dcSSc afin de se concentrer pleinement sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH, d'odiparcil pour le traitement des MPS et de YAP-TEAD dans le domaine de l'oncologie.

Inventiva annonce que le second comité de surveillance et de suivi des données, DSMB, de l'étude de Phase IIb NATIVE dans la NASH a recommandé la poursuite de l'étude comme prévu sans changement au protocole.

Inventiva annonce qu'elle a obtenu par la FDA la désignation de maladie pédiatrique rare (*Rare Pediatric Disease Designation*, "**RPDD**") pour odiparcil, son candidat médicament pour le traitement de la MPS VI.

1. ACTIVITES ET MARCHES

1.1 Aperçu des activités

1.1.1 Présentation générale d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de patients avec des besoins médicaux non satisfaits significatifs dans les domaines de la fibrose, des maladies lysosomales et de l'oncologie. La Société a développé un portefeuille de programmes thérapeutiques grâce à sa plateforme de découverte qui comprend des laboratoires, des équipements, une riche librairie de molécules ainsi que des équipes de biologistes dont l'expertise est reconnue dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. Forte de cette expertise et de ces actifs, la Société développe deux candidats médicaments en stade clinique dans deux indications ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte :

- *Lanifibranor pour le traitement de la NASH* : lanifibranor est le candidat médicament le plus avancé que la Société développe pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique ("**NASH**"), une maladie pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement. La prévalence de la NASH, bien que sous-diagnostiquée, est estimée à environ 12% chez les adultes aux Etats-Unis. Lanifibranor est une molécule chimique administrée par voie orale, qui induit des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes ("**PPAR**"). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires, des protéines, qui régulent la modulation épigénétique. Lanifibranor permet d'activer de façon modérée et équilibrée les trois isoformes de PPAR (PPARα, PPARδ et PPARγ) impliqués dans le processus fibrotique. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR en vue de leur activation, lanifibranor est le seul agoniste de PanPPAR actuellement en développement clinique. A la date du document de référence, la Société évalue lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb pour le traitement de la NASH dont elle anticipe de publier les résultats au premier semestre 2020. Cet essai clinique viendra en appui des demandes réglementaires tant auprès des autorités européennes qu'américaines. Le lanifibranor est également en cours d'évaluation aux Etats-Unis dans un essai clinique de Phase II pour le traitement de la NAFLD chez les patients souffrant du diabète de type 2, la maladie hépatique la plus courante dans les pays développés et qui intervient avant le développement de la NASH. Si les résultats de cette étude sont positifs, la Société estime que ces résultats soutiendraient les soumissions règlementaires de lanifibranor pour le traitement de la NASH.

- *Odiparcil pour le traitement des MPS* : odiparcil est le second candidat médicament que la Société développe pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccaridose ("**MPS**"), un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par une accumulation excessive dans les cellules, de macromolécules glucidiques, les glycosaminoglycane ("**GAGs**"). Odiparcil est une petite molécule créée pour modifier la façon dont les GAGs sont synthétisés. Odiparcil a pour action de faciliter la production de GAGs solubles qui au lieu d'être accumulés dans les cellules sont excrétés dans les urines. A la date du présent document de référence, la Société évalue odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement des patients adultes souffrant de la MPS de type VI, sous-type dont l'incidence est estimée à environ 1 cas pour 240 000 à 400 000 naissances, avec des différences selon les pays. La Société anticipe de présenter les résultats de cet essai au second semestre 2019, et s'ils sont positifs, la Société anticipe de lancer en 2021 un essai clinique de Phase III pour le traitement de la MPS VI. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil permettrait d'adresser d'autres types de MPS. Elle anticipe en effet de conduire des essais cliniques pour les MPS de types I, II, IVa et VII. En raison du caractère progressif des MPS, la Société considère qu'il pourrait être bénéfique de traiter les enfants souffrant de MPS et anticipe de lancer un essai clinique de Phase I/II chez des enfants au

premier semestre 2020. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, "**ODD**") pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare (RPDD) par la FDA.

- *La plateforme de découverte* : au 1er janvier 2019, la Société dispose d'une équipe scientifique de 90 personnes dont plus de 75% travaille ensemble depuis plus de 15 années. L'équipe scientifique est dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie. Par ailleurs, la Société dispose également de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont la Société détient environ 60%, de ses propres laboratoires et équipements. Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme de découverte spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique lui permettant d'identifier et de développer des composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications. Parmi ces derniers, le programme de la Société développé dans la voie de signalisation Hippo vise à interrompre les interactions entre deux protéines, *Yes Associated Protein* ("**YAP**") et *Transcriptional enhanced associate domain* ("**TEAD**"), qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2019. D'autres programmes précliniques sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**"), et en collaboration avec Boehringer Ingelheim International GmbH ("**BI**") pour le traitement de la fibrose idiopathique pulmonaire ("**IPF**"). AbbVie évalue actuellement ABBV-157 dans un essai clinique de Phase I, candidat médicament issu de la collaboration avec la Société pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis. La Société estime que ces accords de collaboration valident l'approche et le potentiel de sa plateforme de découverte.

1.1.1.1 Lanifibranor pour le traitement de la NASH

Lanifibranor est une petite molécule administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones et qui, activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. L'implication de chacun des isoformes dans différents aspects de la régulation du métabolisme cellulaire, de la fibrose, et de l'inflammation est reconnue :

- l'activation des PPARγ est associée à des bénéfices anti-fibrotiques ;

- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets anti-inflammatoires ; et

- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets métaboliques positifs.

Lanifibranor est un agoniste de PPAR, conçu pour cibler de façon modérée et équilibrée les trois sous-types de PPAR (PPARα, PPARδ et PPARγ), en activant de façon équilibrée les PPARα, PPARδ, et en activant de façon partielle les PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR capables de cibler un ou deux isoformes, lanifibranor est le seul candidat médicament au stade clinique anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son activité panPPAR. La Société estime que son approche panPPAR procure une combinaison d'effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et métaboliques positifs qui ne peuvent pas être reproduits par un agoniste simple ou *dual* de PPAR. Comme démontré par les études précliniques réalisées par la Société, l'action combinée de ces trois

isoformes PPAR permet à lanifibranor de ralentir, interrompre voire inverser la progression de la fibrose pulmonaire, cutanée et rénale et facilite le remodelage vasculaire. Par ailleurs, dans les essais cliniques menés chez des patients souffrant de diabète de type 2 ("**T2D**") préalablement à la création de la Société, l'administration de lanifibranor a été associée avec des effets anti-inflammatoires positifs notamment avec une progression des niveaux d'adinopectine qui inhibe la sécrétion de cytokines et d'autres protéines pro-inflammatoires. Lanifibranor a également été associé à des effets métaboliques favorables, notamment au travers d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, à la diminution du niveau de triglycérides (forme de graisses), une augmentation des lipoprotéines de haute densité ("**HDL**"), une forme de cholestérol sain.

La Société estime que le profil de modulateur panPPAR modéré et équilibrée de lanifibranor contribue également au profil de sécurité et de tolérabilité qui a été observé dans les essais cliniques et les études précliniques dans lesquels il a été évalué. Au 31 janvier 2019, environ 200 patients ont été traités avec lanifibranor pour une durée minimum de 24 semaines, notamment pour le traitement de la NASH. Depuis le lancement de l'essai clinique de Phase IIb NATIVE dans la NASH, deux *Data Safety Monitory Board*, DSMB, ont recommandé la poursuite de l'essai sans modification du protocole. Enfin, préalablement à la création de la Société, lanifibranor a également été évalué dans le cadre d'essais cliniques chez plus de 150 patients souffrant de T2D chez qui il a été bien toléré et a démontré un profil de sécurité favorable y compris sur les principaux marqueurs métaboliques : le foie, le cœur, les muscles et la fonction médullaire. Ces résultats contrastent avec ceux des autres agonistes de PPAR, capables d'activer uniquement un ou deux isoformes de PPAR de façon trop puissante et déséquilibrée, qui ont été associés historiquement à une mauvaise toxicité ainsi qu'à des effets indésirables.

La Société estime que les propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et les propriétés métaboliques de lanifibranor offrent des perspectives thérapeutiques pour le traitement de la NASH.

La NASH, est une maladie hépatique chronique et progressive pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement autorisé. La NASH entraîne dans la plupart des cas une défaillance hépatique conduisant à la mort, et affecterait 12% de la population des États-Unis. La NASH est caractérisée par (i) la stéatose hépatique, à savoir une accumulation excessive de graisses dans le foie, (ii) une inflammation et un gonflement des cellules hépatiques et (iii) une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. La NASH est de plus en plus interprétée comme l'expression d'un syndrome métabolique dans le foie et est souvent accompagnée d'obésité, d'une résistance à l'insuline, et à un T2D. La Société conduit actuellement un essai clinique de Phase IIb pour évaluer lanifibranor dans le traitement de la NASH et prévoit de publier les résultats de cet essai au premier semestre 2020. Si ces données s'avéraient positives, la Société prévoit d'entrer en collaboration avec un partenaire pour lancer le développement clinique de lanifibranor en Phase III chez les patients souffrant de la NASH.

En complément de la NASH, lanifibranor a également été évalué dans le cadre de l'étude clinique de Phase IIb FASST dans la SSc. Celle-ci n'a pas atteint son critère d'évaluation principal défini par la différence moyenne absolue du Score de Rodnan Modifié ("**SRM**") entre la valeur initiale et celle de la semaine 48 par comparaison au placebo. Alors que l'étude n'a pas non plus atteint les critères secondaires fixés, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par les patients a indiqué une tendance favorable au lanifibranor, avec une variation absolue moyenne de l'échelle visuelle analogique (p=0,08) par rapport au placebo, suggérant un bénéfice ressenti par les patients. Parmi cette population fragile et poly-médiquée, lanifibranor a été associé à un profil de sécurité favorable : aucune interaction indésirable avec des traitements immunosuppresseurs de fond n'a été observée. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était similaire parmi les trois groupes de traitement. Compte tenu de ces résultats, la Société a décidé de mettre fin au développement clinique de lanifibranor dans la SSc pour se concentrer sur le développement de lanifibranor dans la NASH.

1.1.1.2 **Odiparcil pour le traitement des MPS**

Odiparcil est le second candidat médicament que la Société développe pour le traitement des patients souffrant de MPS. Odiparcil est une petite molécule administrée par voie orale qui agit sur l'origine des symptômes de la maladie : l'accumulation de GAGs dans les cellules, les tissus et les organes en raison d'une déficience des enzymes lysosomales. En modifiant le processus de synthèse des GAGs, odiparcil facilite la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétées dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. La Société a découvert et démontré dans des études précliniques, le potentiel d'odiparcil dans le traitement de plusieurs formes de MPS en réduisant l'accumulation de deux types de GAGs dans les organes et les tissues : les sulfates de chondroïtine ("**CS**") et les sulfates de dermatane ("**DS**").

La thérapie enzymatique de remplacement ("**ERT**"), est le standard de traitement actuel pour le traitement des patients atteints de MPS mais contraint les patients à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. Par ailleurs, si l'efficacité des ERT a été démontrée dans la réduction de l'accumulation de GAGs dans certains types de tissus, elle n'a pu être démontrée dans des tissus faiblement vascularisés et protégés par des barrières naturelles freinant la progression du médicament dans ces tissus. Par opposition, la Société a démontré dans des études précliniques, qu'odiparcil est bien distribué dans le corps, y compris dans les cartilages et les yeux, qui sont des tissus faiblement atteints par les ERT. En raison de son mécanisme d'action le différenciant des ERT et de sa capacité à atteindre des tissus faiblement touchés par les ERT dans lesquels les symptômes des MPS se manifestent souvent, la Société estime qu'odiparcil a le potentiel pour être administré comme traitement complémentaire en combinaison avec les ERT. La Société estime également que odiparcil pourrait être administré comme traitement unique.

Les MPS sont classées en sept types (I, II, III, IV, VI, VII et IX) en fonction de l'enzyme affecté et de l'accumulation de GAGs associés. Les deux formes de GAG solubles (le DS et le CS) sur lesquelles odiparcil agit, s'accumulent chez les patients souffrant des formes de MPS I, II, IVa, VI et VII. La Société se concentre actuellement sur le développement d'odiparcil pour le traitement des patients souffrant de la MPS VI. Celle-ci se manifeste cliniquement par un visage avec des traits arrondis et épaissis, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, des troubles cardiaques et de la fonction respiratoire. Les patients atteints de MPS VI, non traités et qui souffrent de la forme sévère de la maladie, ont une espérance de vie d'environ 20 ans. Dans un modèle de souris MPS VI génétiquement modifiée pour reproduire la forme humaine de la maladie, la Société a démontré que l'administration d'odiparcil a permis de réduire l'accumulation de GAGs dans les organes et les tissus et a amélioré la mobilité. Dans d'autres essais cliniques pour des indications différentes menés préalablement à la création de la Société, odiparcil a été administré à plus de 1 800 personnes en doses quotidiennes. A l'issue de ceux-ci, odiparcil a présenté un profil de tolérance et de sécurité favorables au-dessus de la marge thérapeutique.

Odiparcil est en cours d'évaluation clinique dans un essai de Phase IIa intitulé *improve MPS treatment* (l'"**étude iMProveS**") pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. La Société anticipe de présenter les résultats de cet essai au second semestre 2019, et s'ils sont positifs, la Société prévoit de lancer en 2021 un essai clinique de Phase III pour le traitement de la MPS VI. Dans la mesure où les GAGs ciblés par odiparcil sont également présents dans d'autres formes de MPS, les données issues de l'étude iMProveS pourraient justifier d'évaluer odiparcil dans des essais de Phase III dans d'autres formes de MPS qui sont également caractérisées par l'accumulation de DS et de CS. Enfin, les MPS étant des maladies progressives, la Société anticipe de traiter des enfants souffrant de MPS, et prévoit de lancer au premier semestre 2020, un essai clinique de Phase I/II chez des enfants. Odiparcil a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA pour le traitement de la MPS VI, ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare (*RPDD*) par la FDA.

1.1.1.3 Une plateforme de découverte innovante

Frédéric Cren, Président-Directeur Général, et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique, ont créé la Société à la suite de l'acquisition de différents actifs y compris d'une plateforme intégrée de R&D issue de la "division Fournier" des laboratoires Abbott. M. Cren et M. Broqua, qui dirigeaient précédemment les équipes de R&D chez Fournier, ont recruté leur précédente équipe qui possède une riche expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie, couvrant l'ensemble du procédé de découverte de médicaments : de la validation de cibles thérapeutiques à la soumission réglementaire de nouveaux médicaments expérimentaux. Plus de 75% des membres de cette équipe ont travaillé avec les fondateurs de la Société, et travaillent ensemble depuis plus de 15 années. Les capacités de R&D de la Société, qui comprennent des laboratoires détenus par la Société de 12 000 m^2, sont d'une taille et d'une qualité qui, à la connaissance de la Société, sont habituellement uniquement possédées par de grandes sociétés pharmaceutiques. Par ailleurs, la Société dispose également de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont la Société détient environ 60%. La Société estime que l'ensemble de ces actifs la différencie d'autres sociétés de biotechnologie au même stade de développement, dont la propriété intellectuelle est sous licence et dont les capacités de R&D sont externalisées.

Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme intégrée de recherche pharmaceutique spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. La Société a pu identifier et développer des programmes thérapeutiques innovants et différenciant dans des indications aux besoins médicaux importants tels que lanifibranor pour le traitement de la NASH et odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS. La plateforme de découverte permet également de développer d'autres programmes. En outre, la Société utilise sa plateforme de découverte pour développer son programme dans la voie de signalisation Hippo qui vise à interrompre les interactions YAP/TEAD qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2019. D'autres programmes portant sur de petites molécules thérapeutiques administrées par voie orale sont également en cours de développement dans d'autres indications aux besoins médicaux importants. La Société considère que ses actifs et son expertise lui permettront de développer ces nouveaux programmes mais également d'identifier et de développer d'autres composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications.

1.1.1.4 Deux accords de collaboration validant la technologie et le savoir-faire de la Société

L'expertise et les actifs de la Société sont le fondement des accords de collaboration qui ont été conclus avec AbbVie et BI. Avec AbbVie, la Société a découvert un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ, puissant et administré par voie orale. Ce candidat médicament pourrait être utilisé pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. A cet égard, AbbVie est en cours d'évaluation du candidat médicament ABBV-157, issu de la collaboration avec la Société, dans le cadre d'un essai clinique de Phase I. L'accord de collaboration entre la Société et BI a pour objectif l'identification de nouveaux traitements dans l'IPF et dans d'autres maladies fibrotiques. AbbVie et BI, respectivement, ont à leur charge le financement et le développement clinique des programmes identifiés au travers des accords de collaboration avec la Société. La Société estime que ces accords valident l'approche de la Société et le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique.

1.1.2 Stratégie

L'objectif de la Société est de mettre à disposition rapidement plusieurs molécules thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients souffrant de maladies aux besoins médicaux importants. La Société concentre ses capacités dans les domaines de la fibrose, des maladies lysosomales et de l'oncologie. Sa stratégie se décline selon cinq axes.

1.1.2.1 **Démontrer le concept clinique de lanifibranor pour le traitement de la NASH**

La Société démontre actuellement le concept clinique de lanifibranor dans le cadre de l'étude NATIVE, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, pour le traitement des patients souffrant de la NASH. La Société anticipe de recruter 225 patients dans le cadre de l'étude NATIVE, dont elle anticipe de publier les résultats au premier semestre 2020. Si ces résultats sont positifs, la Société prévoit d'entrer en collaboration avec un partenaire pour lancer le développement clinique de lanifibranor en Phase III chez les patients souffrant de la NASH. La Société collabore par ailleurs à une étude clinique de Phase II initiée par l'investigateur principal, le Docteur Kenneth Cusi, pour évaluer lanifibranor dans le traitement de la NAFLD pour les patients atteints de diabète de type 2, la maladie hépatique la plus courante dans les pays développés et qui intervient avant le développement de la NASH. Si les résultats de cette étude sont positifs, la Société estime que ces résultats soutiendraient les soumissions règlementaires de lanifibranor pour le traitement de la NASH.

En raison des difficultés du diagnostic de la NASH et de sa faible compréhension au sein de la communauté médicale, la Société a mis en place et sponsorisé le développement d'une initiative intitulée "panNASH". Il s'agit d'un groupe de travail sur la maladie autour duquel se réunissent des experts internationaux indépendants qui a pour objectif d'accroître la visibilité et de contribuer à une meilleure compréhension de la NASH en améliorant son diagnostic et en mettant en place des bonnes pratiques pour le traitement de la maladie.

1.1.2.2 **Démontrer le concept clinique d'odiparcil et compléter rapidement les études pivots**

La Société est en cours d'évaluation d'odiparcil dans le cadre de l'étude iMProveS, essai clinique de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. La Société anticipe de publier les résultats de cette étude au second semestre 2019. Si ces résultats sont positifs, la Société envisage de lancer en 2021 le développement clinique d'odiparcil en Phase III pour les patients souffrant de la MPS VI.

La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil a également le potentiel de traiter d'autres formes de MPS et prévoit à cet effet de lancer des essais pivots pour une ou plusieurs des formes de MPS I, II, IVa et VII.

Par ailleurs, la Société prévoit de commencer un essai de Phase I/II chez des enfants atteints de la MPS VI au premier semestre 2020.

Odiparcil a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA pour le traitement de la MPS VI. Pour cette indication, odiparcil a également reçu en mars 2019, la désignation de maladie pédiatrique rare (RPDD) par la FDA.

Dans le cadre de cette RPDD, la Société pourrait être éligible pour recevoir un bon d'évaluation prioritaire (*Priority Review Voucher*) pour une autre demande de nouveau médicament (NDA) ou une demande de licence pour un produit biologique (BLA). La FDA accorde ce bon d'évaluation prioritaire afin de favoriser la recherche et le développement des médicaments pour le traitement de maladies pédiatriques rares.

Ce bon sera définitivement obtenu une fois la mise sur le marché d'odiparcil obtenue et pourra permettre de réduire le délai d'évaluation par la FDA de douze à six mois pour d'autres médicaments. La Société pourrait décider d'utiliser ce bon dans le cadre du développement d'un autre médicament de son portefeuille produits, de le vendre ou de le transférer à un tiers.

1.1.2.3 Exploiter le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique pour identifier et développer de nouveaux programmes dans des indications aux besoins médicaux importants

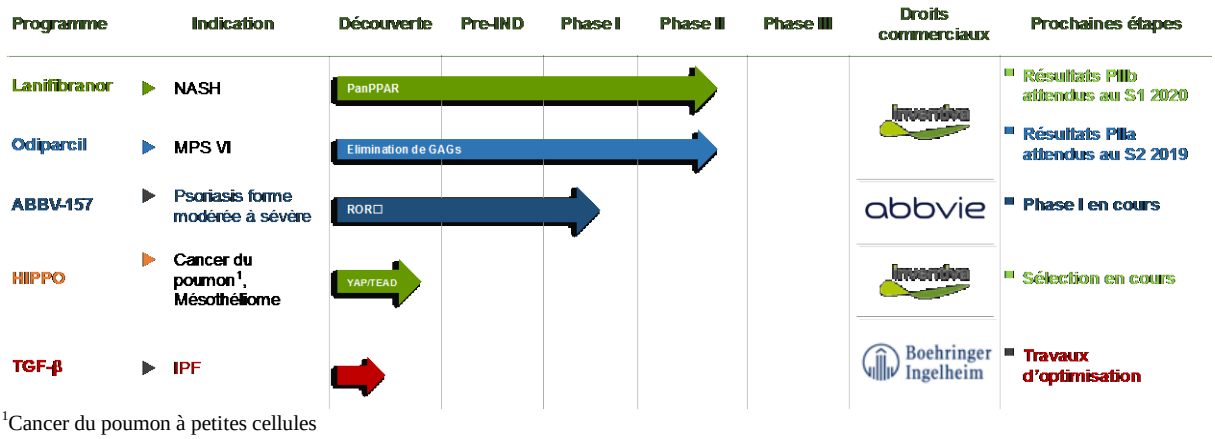
La Société prévoit d'exploiter le potentiel de sa chimiothèque de 240 000 molécules, de ses équipements de pointe en R&D ainsi que son expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie pour identifier et développer de nouveaux mécanismes thérapeutiques. A titre d'exemple, la Société est en cours de sélection d'un nouveau candidat médicament en oncologie dans le cadre du programme Hippo dont elle anticipe de conduire en développement préclinique en 2019.

1.1.2.4 Rechercher des collaborations stratégiques ciblées pour maximiser la valeur des actifs de la Société

La pluralité de produits candidats innovants ainsi que la plateforme intégrée de recherche pharmaceutique pourraient permettre à la Société d'adresser une grande variété d'indications. La Société prévoit de nouer de façon sélective des collaborations de recherche, de développement et commerciales pour les candidats médicaments ou indications qui pourraient bénéficier des ressources de grandes sociétés pharmaceutiques ou de sociétés spécialisées dans les domaines concernés. A titre d'exemple, les collaborations avec AbbVie et BI ont été mises en place en capitalisant sur l'expertise thérapeutique et scientifique de la Société dans les domaines de la fibrose d'une part, et sur l'expertise des collaborateurs de la Société dans les domaines du psoriasis et de la fibrose, d'autre part. Enfin, si les résultats de l'étude NATIVE sont positifs, la Société recherchera une collaboration stratégique pour lancer le développement en Phase III compte tenu de la taille et du champ d'application de cette indication.

1.1.3 Portefeuille produit de la Société

La Société développe plusieurs molécules thérapeutiques innovantes administrées par voie orale. Les programmes cliniques et précliniques de la Société sont présentés dans le portefeuille ci-dessous.



[1]Cancer du poumon à petites cellules

1.1.4 Lanifibranor pour le traitement de la NASH

Lanifibranor, le candidat médicament le plus avancé de la Société, est une petite molécule administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR en vue de leur activation, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et métaboliques positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste

de PPAR qui cible uniquement un ou deux isoformes de PPAR. La Société estime que les effets anti-inflammatoires, anti-fibrotiques métaboliques sont positifs pour le traitement de la NASH.

La Société conduit un essai clinique de Phase IIb, l'étude NATIVE, pour évaluer lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH.

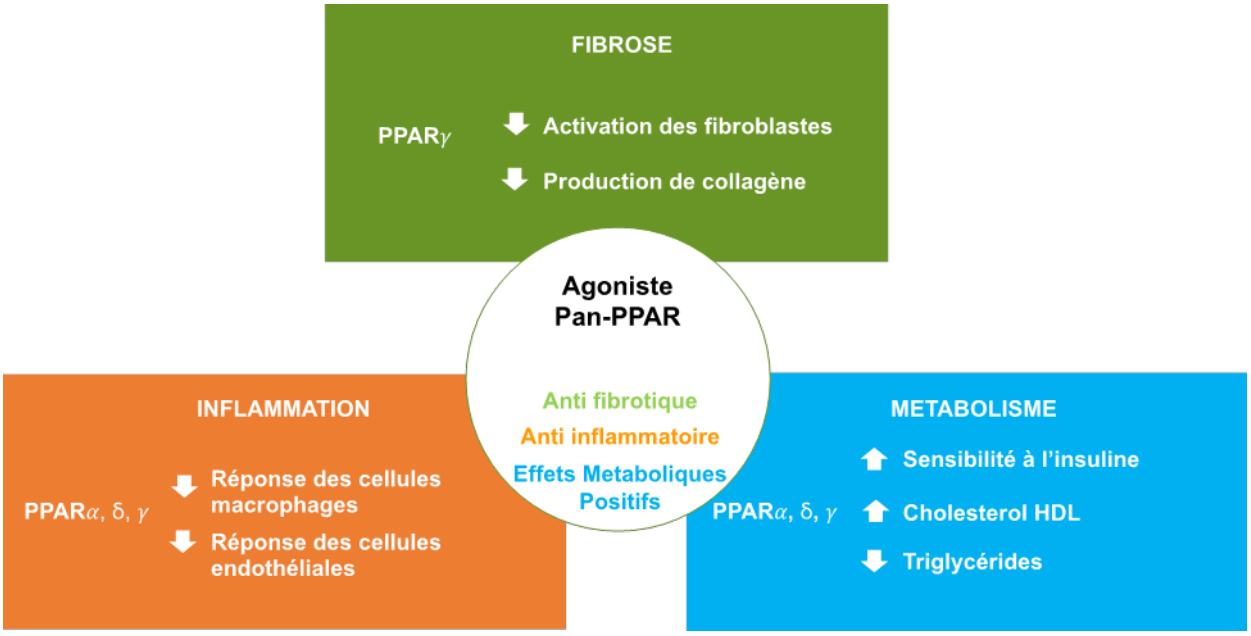
Les résultats de l'étude NATIVE pour le traitement des patients souffrant de la NASH sont attendus au premier semestre 2020. Si ces résultats sont positifs, la Société prévoit d'entrer en collaboration avec un partenaire pour lancer le développement clinique en Phase III de lanifibranor pour le traitement de la NASH. La Société détient tous les droits de développement et de commercialisation de lanifibranor.

1.1.4.1 Rôle des PPAR dans les processus fibrotiques, inflammatoires et métaboliques

Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones, et qui activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. Il existe trois formes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. La figure 1 ci-dessous met en avant la relation de chacun des isoformes avec différents caractères fibrotiques et inflammatoires, et les processus métaboliques qui leur sont associés.

Lanifibranor possède un profil très particulier et différent de celui des autres agonistes de PPAR en ce sens qu'il est capable d'agir de façon modérée sur les trois isoformes de PPAR ciblés. Il se différencie donc des autres agonistes de PPAR abandonnés pour des raisons de sécurité qui étaient plus puissants que lanifibranor et capables d'activer uniquement un ou deux isoformes de PPAR. L'implication de chacun des isoformes à différents aspects de la régulation du métabolisme cellulaire, de la fibrose, et de l'inflammation est reconnue :

Figure 1 Rôle des 3 isoformes PPAR dans les processus fibrotiques, inflammatoires et métaboliques



- La fibrose : elle résulte de l'activation des cellules stellaires, des fibroblastes et des myofibroblastes, conduisant à une production excessive de collagène et de fibronectine. La fibrose est souvent associée à des affaiblissements, et dans les cas les plus sévères, à la défaillance des organes qu'elle affecte. L'activation des PPARγ a montré une réduction de l'activation des fibroblastes ainsi que de la production de collagène par les cellules fibrotiques.

- L'inflammation : lorsque les tissus sont abîmés ou envahis par des substances étrangères, telles que les bactéries, les macrophages et les cellules endothéliales sont activées et conduisent à la production de cytokines, de chimiokines et d'autres facteurs de croissance protéiniques. Ces protéines bien qu'elles interviennent dans le processus de l'inflammation des tissus permettent également de déclencher une réponse immunitaire et d'enclencher le processus de guérison. L'inflammation peut également conduire à l'activation des fibroblastes et des cellules stellaires dans le foie, contribuant également au processus fibrotique. L'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ a montré une réduction de l'activation des macrophages et des cellules endothéliales.

- Le métabolisme : les processus métaboliques sont perturbés dans de nombreuses indications. L'activation des PPAR est connue pour induire plusieurs effets métaboliques positifs. Il a été démontré que l'activation des PPARα et PPARδ permettait la réduction des niveaux de triglycérides et d'augmenter le niveau de cholestérol HDL. L'activation des PPARγ, conduit quant à elle à une augmentation de la sensibilité à l'insuline, améliore le métabolisme du glucose et augmente l'adinopectine.

Les agonistes de PPAR, en activant un ou plusieurs isoformes de PPAR, ainsi qu'en excluant ou en sélectionnant des corégulateurs de ces isoformes lesquels sont des protéines interagissant avec des mécanismes de transcription des cellules pour améliorer ou inhiber la transcription des gènes, induisent des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et des effets métaboliques positifs. Selon leur nature chimique, les agonistes de PPAR peuvent activer différents isoformes de PPAR, ils peuvent également activer chaque isoforme plus ou moins fortement en fonction de la façon dont l'agoniste se lie à l'isoforme, de la nature et du nombre de co-régulateurs que l'agoniste exclut ou sélectionne.

L'interaction entre les agonistes de PPAR et les isoformes de PPAR est complexe, et créer le composé thérapeutique capable d'induire les effets désirés est compliqué. Les agonistes de PPAR ciblant l'activation d'un ou plusieurs isoformes peuvent ne pas être suffisamment puissants pour induire les effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et effets métaboliques positifs attendus, peuvent activer les isoformes trop fortement menant à des effets secondaires indésirables ou même co-activer d'autres isoformes menant à des effets supplémentaires qui peuvent se révéler bénéfiques ou non.

Les agonistes de PPAR simple ou *dual* ont été associés à des toxicités responsables d'effets indésirables, notamment sur le cœur, les reins, les muscles, la vessie, sur le poids, la rétention d'eau, et la densité minérale osseuse. La Société estime, que ces effets sont liés à l'activation trop forte ou déséquilibrée induite par les agonistes de PPAR simples et *dual*, menant soit à une sur-activation de certains isoformes dans la tentative d'en activer d'autres, soit à une sous-activation d'autres isoformes pouvant contrebalancer les effets de ceux activés.

1.1.4.2 Lanifibranor : un agoniste de PPAR capable d'induire l'activation des trois isoformes de PPAR

Lanifibranor est un agoniste de PPAR, conçu pour cibler de façon modérée et équilibrée les trois sous-types de PPAR (PPARα, PPARδ et PPARγ), en activant de façon équilibrée les PPARα et PPARδ, et en activant de façon partielle les PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR capables de cibler un ou deux isoformes, lanifibranor est le seul candidat médicament anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son profil panPPAR. La Société estime que son approche panPPAR procure une combinaison anti-fibrotique, anti-inflammatoire, avec des effets métaboliques positifs qui ne peut pas être reproduite par un agoniste simple ou double de PPAR. La Société considère que le profil modéré et équilibré de son approche panPPAR contribue aux profils de sécurité et de tolérabilité de lanifibranor qui ont été observés à ce jour dans le cadre d'études précliniques et d'essais cliniques.

La Société a évalué la réponse de chacun des trois isoformes de PPAR suite à leur activation induite par l'administration de lanifibranor à différentes doses. Comme présenté dans la figure 2 ci-dessous, la

Société a démontré que la courbe de réponse de chacun des isoformes était similaire et dose-dépendante.

La Société a également mesuré l'affinité de liaison de lanifibranor pour chacun des trois isoformes au moyen d'un paramètre de quantification de l'effet du médicament, EC50, en le comparant à l'affinité de liaison d'autres agonistes de PPAR. Comme présenté dans le tableau 1 ci-dessous, la Société a montré que lanifibranor possède un profil très particulier et différent de celui des autres agonistes de PPAR en ce sens (i) qu'il est le seul capable d'activer les trois isoformes de PPAR ciblés et (ii) qu'il est capable de les activer de façon plus équilibrée.

Figure 2 Courbe dose-réponse de lanifibranor chez l'humain

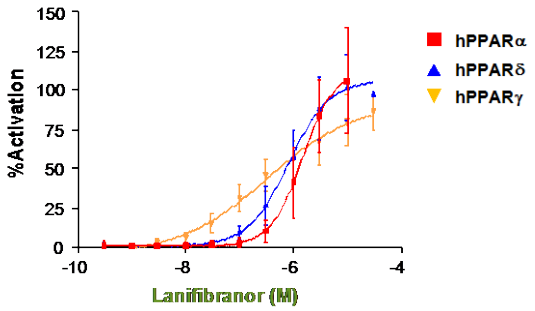


Tableau 1 Concentration efficace médiane (EC50)[2]

Molécule	PPARα EC50 (nM)	PPARδ EC50 (nM)	PPARγ EC50 (nM)
Lanifibranor	1630	850	230
Fenofibrate	2400	-	-
Pioglitazone	-	-	263
Rosiglitazone	-	-	13
Elafibranor	10	100	-
Seladelpar	-	2	-

L'EC50 correspond à la concentration qui produit 50% d'activité. Plus le chiffre est faible plus la concentration active est faible.
Source : données de la Société

<u>Les données précliniques et cliniques démontrent le profil de sécurité et de tolérabilité favorable de lanifibranor</u>

Des études précliniques et cliniques ont montré que lanifibranor présente un profil de sécurité et de tolérabilité favorable, qui selon la Société est lié à son profil modéré équilibré. La Société a également démontré que lanifibranor agit différemment sur l'isoforme PPARγ en comparaison des autres agonistes de PPAR tels que le rosiglitazone, notamment du fait d'une sélection plus ciblée des agents co-régulateurs suggérant la propriété de lanifibranor à ne pas induire une trop forte activation de l'isoforme PPARγ. Des études conduites par d'autres sociétés ont montré que l'activation "ciblée" de certains isoformes de PPAR pouvait modérer les effets de sécurité et de tolérabilité qui sont associés à l'activation d'autres isoformes de PPAR. Par exemple, il a été montré que l'administration d'un agoniste du PPARγ est associée chez les patients souffrant de diabète à une augmentation de poids et à de la rétention d'eau et, dans les modèles de rongeur, à une diminution de la densité minérale osseuse. Cependant, il a été observé que l'administration combinée d'un agoniste de PPARα et d'un agoniste de PPARγ modérait ces effets indésirables.

La Société a lancé en 2015 une étude réglementaire de toxicité de 52 semaines chez le singe dont elle a publié les résultats en mai 2017, ainsi qu'une étude de carcinogénicité dont l'analyse des résultats a été publiée en août 2018, la Société n'a constaté aucun signe de toxicité ou d'événement clinique indésirable dans les principaux organes et tissus : le cœur, les reins, les muscles et la vessie. En

[2] *Source: **Lanifibranor** : données de la Société; **Plioglitazone** : A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis, n engl j med 355;22; **Elafibranor** : données société Genfit; **Seladelpar** : Treatment Efficacy and Safety of Seladelpar, a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta agonist, in Primary Biliary Cholangitis Patients: 12- and 26-Week Analyses of an Ongoing, International, Randomized, Dose Ranging Phase 2; **Autres** : The dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 exerts anti-diabetic effects in db/db mice without peroxisome proliferator-activated receptor gamma–associated adverse cardiac effects, Diabetes & Vascular Disease Research 2014, Vol. 11(6) 440–447 Study*

revanche, les agonistes de PPAR simple et *dual* ont été associés à de la toxicité et à des effets indésirables sur ces organes, comme présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

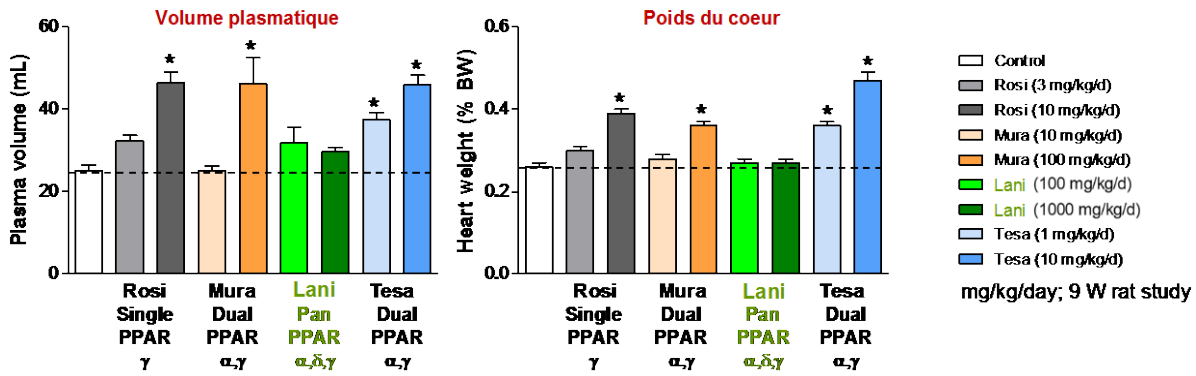
Tableau 2 : Principaux effets indésirables induits par activation des différents isoformes de PPAR

Organe	Isoformes de PPAR activés	PPAR effets connus	Effets du lanifibranor
Coeur	PPARγ	Rétention de fluide Hypertrophie cardiaque	Pas d'effets observés
Muscles	PPARα	Dégénérescence des myofibres	Pas d'effets observés
Reins	PPARα	>50% des taux de créatinine, changements dégénératifs des tubes rénaux	Pas d'effets observés
Vessie	PPARγ	Lésions proliférative dans l'épithélium vésical	Pas d'effets observés

Source : données de la Société

Comme le montre le graphique 1 ci-dessous, après 9 semaines de traitement, lanifibranor est le seul agoniste PPAR testé qui n'augmente pas le poids du cœur et ne produit pas d'hémodilution pour une dose 5 à 10 fois supérieure à la dose thérapeutique animale, contrairement à la Rosiglitazone (PPARγ), au Muraglitazar et au Tésaglitazar (dual PPARα/γ) qui ont nettement augmenté le volume plasmatique et le poids du cœur à dose élevée.

Graphique 1 Comparaison des profils d'innocuité cardiaque de lanifibranor, du Rosiglitazone (PPARγ), du Muraglitazar et du Tesaglitazar (dual agonistes PPARα/γ)



Source : données de la Société

Les résultats statistiquement significatifs sont représentés par des astérisques. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la probabilité qu'il soit obtenu par hasard plutôt que grâce à l'efficacité du traitement est suffisamment faible. Dans un test statistique, la valeur-p (*p-value pour probability value*) représente la probabilité pour que le hasard ait causé le résultat obtenu. Dans le présent document de référence, une valeur-p inférieure à 0,05 est marquée par un astérisque, une valeur-p inférieure à 0,01 est marquée par deux astérisques, une valeur-p inférieure à 0,001 est marquée par trois astérisques, une valeur-p inférieure à 0,0001 est marquée par quatre astérisques. D'une façon générale, une valeur-p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative et peut appuyer la démonstration de la preuve d'efficacité auprès des agences réglementaires. Néanmoins, pour les agences réglementaires, FDA et EMA, les résultats statistiquement significatifs ne sont pas le seul critère pour qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée et elles conservent de la flexibilité pour évaluer l'ensemble des risques et bénéfices d'un traitement donné.

Lanifibranor s'est révélé sûr et bien toléré lors des essais cliniques de Phase I et de Phase IIa menés par Abbott, préalablement à la création de la Société, sur 125 volontaires sains et 47 sujets atteints de T2DM, pendant une durée de traitement de 4 semaines. Dans ce cadre, il n'a été observé ni augmentation de la créatinine, des LTSs (leucotriènes) ou CPK (créatine phosphokinase), ni changement de la pression sanguine, ni signal d'augmentation du volume plasmatique et d'hémodilution, ni prise de poids cliniquement significative ou d'augmentation significative des B-Crosslaps). Les effets observés étaient cohérents avec les activités pharmacodynamiques prévues lors d'une activation panPPAR avec des améliorations au niveau des marqueurs de l'insulino-résistance (HOMA - IR) et des marqueurs de dyslipidémie (augmentation du cholestérol HDL ou "bon choléstérol", réduction des triglycérides).

Au 31 janvier 2019, plus de 200 patients ont été traités pendant au moins 24 semaines avec du lanifibranor, notamment pour le traitement de la NASH. Dans le déroulement de l'essai NATIVE, deux revues du DSMB ont eu lieu, à l'issue desquels deux avis positifs ont recommandé la poursuite de l'essai clinique sans changements au protocole.

Le profil bénin de lanifibranor a été reconnu par le Scientific Advisory Working Party ("SAWP") de l'EMA pour le traitement de la SSc. Les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR prévoient que des études de carcinogénicité de deux ans et de toxicité in vivo d'un an doivent être réalisées avant de débuter des études de long terme (i.e. d'une durée supérieure à six mois) sur l'homme.

Résultats de l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la SSc

Le 18 février 2019, la Société a annoncé les résultats résultats de l'étude clinique FASST (*For A Systemic Sclerosis Treatment*) évaluant lanifibranor dans le traitement de patients atteints de la dcSSc, une maladie rhumatismale auto-immune rare, progressive et complexe avec de nombreux effets indésirables graves et des besoins médicaux significatifs non satisfaits.

L'étude clinique FASST, essai clinique de Phase IIb d'une durée de douze mois, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, a inclus 145 patients atteints de la dcSSc précoce. Ces patients ont reçu des doses de lanifibranor de 800 mg par jour ou de 1200 mg par jour en deux prises pendant 48 semaines, en plus de leur traitement standard existant, principalement composé d'immunosuppresseurs.

L'étude clinique FASST n'a pas atteint son critère d'évaluation principal défini par la différence moyenne absolue du Score de Rodnan Modifié entre la valeur initiale et celle de la semaine 48 par comparaison au placebo. Ce score évalue l'épaisseur de la peau à dix-sept endroits définis sur le corps sur une échelle allant de 0, indiquant une peau normale, à 3, indiquant un épaississement sévère. Une diminution du SRM dans les groupes actifs et placebo a été observée chez seulement quatre patients présentant une progression du SRM pendant la durée de l'étude.

Alors que l'étude n'a pas atteint les critères secondaires fixés, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par les patients a indiqué une tendance favorable au lanifibranor, avec une variation absolue moyenne de l'échelle visuelle analogique[3] (p=0,08) par rapport au placebo, suggérant un bénéfice ressenti par les patients.

Il n'a pas été observé d'interactions adverses avec les traitements immunosuppresseurs de fond. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était similaire dans les trois groupes traités (placebo, 400 ou 600 mg de lanifibranor deux fois par jour). Comme indiqué certaines publications[4], les patients en phase précoce de la SSc présentent une sensibilité accrue au

[3] L'échelle visuelle analogique correspond au bénéfice ressenti par les patients au cours du dernier mois de traitement.

[4] *Cosimo Bruni, Tracy Frech, et al. « Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door be Closed? », Frontiers in Immunology, 2018, (9): 1-9.*

développement d'œdème. Dans cette étude, une rétention d'eau a été observée en relation avec lanifibranor, mais a été jugée d'intensité sévère chez un seul patient dans chaque groupe. Un seul effet indésirable grave d'œdème périphérique a été observé à la dose la plus élevée du lanifibranor. Aucun problème cardiaque ou rénal n'a été observé dans cette étude.Compte tenu de ces résultats, la Société a décidé de mettre fin au développement clinique de lanifibranor dans la SSc pour se concentrer sur le développement de lanifibranor dans la NASH.

A ce jour, la Société estime que les résultats de lanifibranor dans la SSc ne remettent pas en cause les études actuellement menées dans la NASH. D'une part, il s'agit de deux pathologies distinctes et d'autre part, l'effet anti-fibrotique du lanifibranor n'a pas pu être validé dans l'étude FASST car seulement quatre patients étaient dans une phase de progression de la maladie. Enfin, des résultats prometteurs du rôle de l'activation des isoformes de PPARs dans les patients atteints de la NASH ont déjà fait l'objet de publications qui ont confirmées des effets significatifs et positifs sur la réduction de la fibrose et l'amélioration de l'inflammation hépatique et de paramètres métaboliques.

1.1.4.3 **Développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH**

En raison des propriétés positives sur les composantes de la NASH, la Société estime que lanifibranor a le potentiel de couvrir de façon positive les principales manifestations cliniques de la NASH.

1.1.4.3.1 Aperçu de la maladie et opportunités

La NASH est une maladie hépatique fréquente, chronique et évolutive qui résulte de l'aggravation de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Quatre composantes caractérisent la NASH :

- la première composante est métabolique. La NASH apparaît de plus en plus comme étant l'expression hépatique d'un syndrome métabolique et d'une sensibilité à l'insuline, fréquemment associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2 ;
- la deuxième composante de la NASH est une accumulation excessive de graisse au niveau du foie, appelée stéatose, non associée à une consommation excessive d'alcool. La stéatose est un dysfonctionnement métabolique qui survient lorsque la capacité des cellules hépatiques à métaboliser les acides gras est dépassée, entraînant la fabrication de graisse par l'organisme (lipogenèse) ;
- la troisième composante de la NASH est l'inflammation chronique et la mort des cellules hépatiques dues à la stéatose, mise en évidence histologiquement par un "ballooning" des hépatocytes nécrotiques ; et
- la quatrième composante correspond à une évolution de l'inflammation et du "ballooning" conduisant à une fibrose progressive, et à terme à une cirrhose hépatique due à la production de cellules stellaires, de fibroblastes et de protéines associées, telles que le collagène et la fibronectine.

La NASH est diagnostiquée au moyen d'une biopsie du foie qui permet de mettre en avant la présence d'une stéatose, d'une inflammation et d'une fibrose. La prévalence globale de la NASH chez les adultes aux États-Unis est estimée à environ 12%. Cependant, la Société estime que la maladie est sous diagnostiquée en raison de la prévalence de facteurs de risque sous-jacents de la maladie, notamment le diabète de type 2 et l'obésité, et de la nécessité d'effectuer une biopsie pour le diagnostic de la NASH.

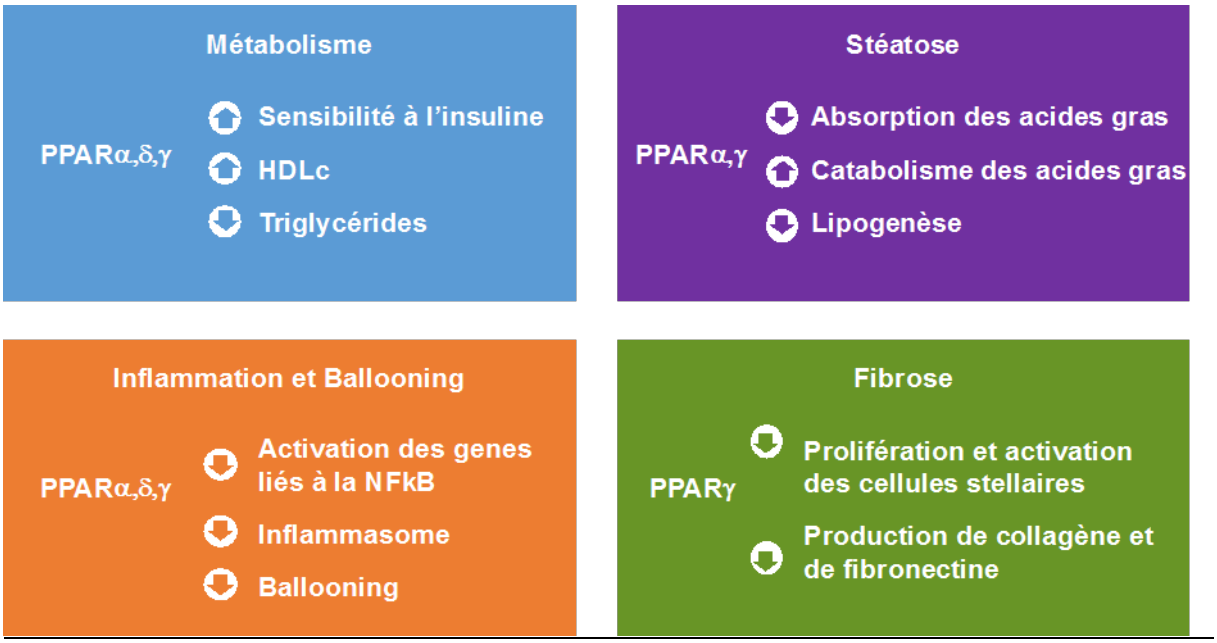
D'ici 2020, il est estimé que la NASH sera la première cause de transplantation de foie aux États-Unis. La NASH est également considérée comme étant la cause principale et en progression rapide du carcinome hépatocellulaire, une forme primitive du cancer du foie. Environ 40% des patients souffrant de la NASH développent cette forme de cancer avant la cirrhose. Dans les dix années qui suivent le diagnostic de la NASH, il est estimé qu'environ 20% des patients développent une cirrhose et que, en comparaison à la population générale, ces patients encourent un risque 10 fois plus élevé de mourir d'une maladie du foie.

Il n'existe aucun traitement autorisé pour le traitement de la NASH. Différentes thérapies telles que des solutions de sensibilisation à l'insuline et la vitamine E sont utilisées hors indication. Le standard de soins consiste à une modification du régime alimentaire et une pratique d'exercices physiques en vue d'une perte de poids. De même, des traitements concomitants pour le diabète et la dyslipidémie sont prescrits comme standards de soins mais n'ont jamais montré de façon concluante leur capacité à stopper la progression de la maladie.

Comme indiqué dans le tableau suivant, il a été démontré que l'activation des PPAR joue un rôle essentiel dans la régulation de chacun des composants de la maladie :

- ***Métabolisme*** : il a été démontré que l'activation des PPARα et PPARδ réduit les niveaux de triglycérides et augmente les niveaux de cholestérol HDL, et que l'activation des PPARγ augmente la sensibilité à l'insuline, qui sont autant des principaux marqueurs métaboliques des patients souffrant de la NASH ;
- ***Stéatose*** : l'activation des PPARα et PPARγ adresse les principaux éléments de la stéatose en améliorant le métabolisme des acides gras et diminuant la fabrication de graisses par l'organisme : la lipogénèse ;
- ***Inflammation et "ballooning"***: l'activation des PPARα, PPARδ et PPARγ est associée à une réduction statistiquement significative de l'inflammation et du "ballooning" ;
- ***Fibrose*** : l'activation des PPARγ est associée à des effets anti-fibrotiques dans la chaîne de la fibrose, de la production des cellules stellaires à la production des protéines fibrotiques telles que le collagène et la fibronectine.

Figure 3 Mécanisme d'action de lanifibranor sur les principales caractéristiques de la NASH



Source : données de la Société

1.1.4.3.2 Lanifibranor un candidat médicament qui adresse les principales caractéristiques de la NASH

S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR (PPARα et PPARδ mais pas PPARγ) en vue de leur activation, lanifibranor est le seul agoniste de PanPPAR actuellement en développement clinique et ayant un rôle établi dans l'activation des trois isoformes de PPAR impliqués dans le processus fibrotique et inflammatoire. La Société estime que cette approche pan-PPAR permet une combinaison des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et métaboliques positifs

qui ne pourraient pas être obtenus avec un ou deux agonistes de PPAR. Dans le cadre d'études précliniques, la Société a observé que l'administration de lanifibranor permettait de ralentir, bloquer et inverser la fibrose hépatique. En outre, au cours d'essais cliniques, menés préalablement à la constitution de la Société, sur des patients atteints de diabète de type 2, Abbott a observé une amélioration des principaux paramètres métaboliques associés à la NASH à la suite du traitement avec lanifibranor.

La Société évalue lanifibranor dans le cadre de l'étude NATIVE de Phase IIb pour le traitement des patients souffrant de la NASH. Les résultats de l'étude NATIVE sont attendus au premier semestre 2020 et s'ils sont positifs, la Société prévoit d'entrer en collaboration avec un partenaire pour lancer le développement clinique de lanifibranor en Phase III chez les patients souffrant de la NASH.

1.1.4.3.3 Développements précliniques

Dans des développements précliniques, la Société a évalué les effets de lanifibranor sur les principales composantes de la NASH, y compris des études qui induisent des effets sur les fonctions métaboliques, la stéatose, de l'inflammation au "ballooning" jusqu'au procédé fibrotique.

La Société a induit une inflammation, une stéatose et une expression génétique fibrotique dans le foie d'un modèle de souris *methionine choline deficient* ("**MCD**"), un modèle régulièrement utilisé dans les études liées à la NASH. A la suite de l'administration du traitement aux doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg après trois semaines, la Société a observé une baisse statistiquement significative liée à la dose à la fois de la stéatose mais aussi de l'inflammation chez les souris qui ont reçu lanifibranor, tel que présenté dans les figures ci-dessous.

Figure 4 Effet de lanifibranor sur la stéatose chez un modèle de souris MCD

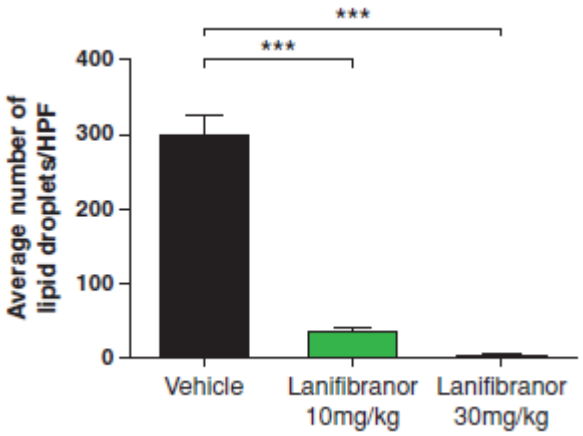
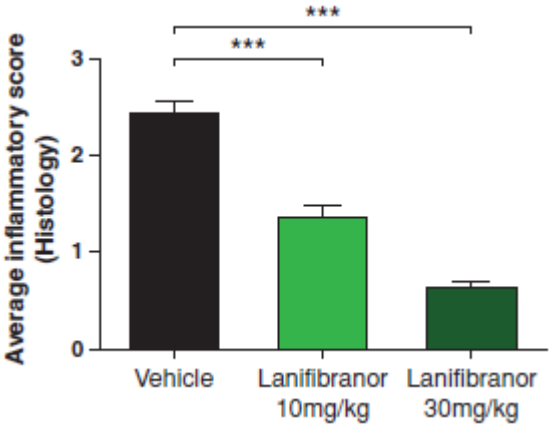


Figure 5 Effet de lanifibranor sur l'inflammation chez un modèle de souris MCD



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

A la suite de l'administration de lanifibranor aux doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg chez un modèle de souris foz/foz, la Société a observé que lanifibranor a aussi amélioré la stéatose, l'inflammation et la fibrose dans un modèle de stéatohépatite et dans un modèle préclinique de la NASH a réduit la stéatose, le "ballooning" du foie et le score NAS de quatre points (i.e. le score combiné de stéatose, d'inflammation hépatocellulaire et de "ballooning" hépatocellulaire). Lanifibranor a également réussi à inhiber la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines.

Figure 6 Effet de lanifibranor sur le "ballooning" chez un modèle de souris foz/foz

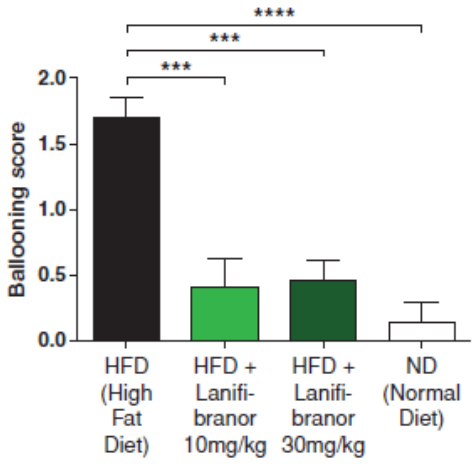
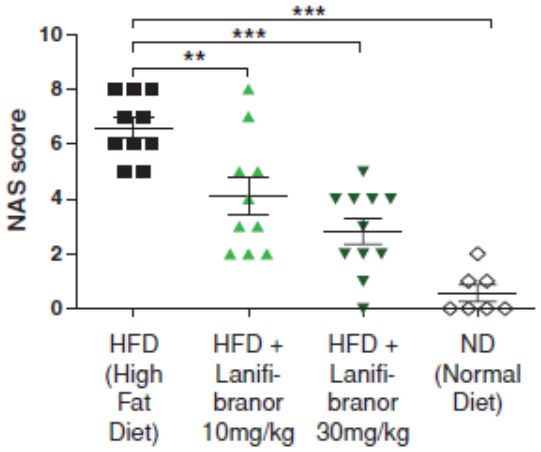


Figure 7 Effet de lanifibranor sur le score NAS chez un modèle de souris foz/foz



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

La Société a également conduit des études précliniques sur l'activité anti-fibrotique de lanifibranor dans le foie. Chez la souris, il a été administré, d'une part, du CCI4, un solvant puissant qui induit une forte réponse inflammatoire du foie produisant une fibrose et, d'autre part, de l'huile de maïs comme bras de contrôle négatif. La Société a mesuré l'expression du collagène dans chacune des zones d'administration. A la suite de l'administration de lanifibranor aux doses de 3 mg/kg, 10 mg/kg et de 30 mg/kg, la Société a observé que l'administration de lanifibranor à la suite du CCI4 était associée à une baisse statistiquement significative, liée à la dose, de la production de collagène dans les zones d'administration, témoin que lanifibranor a réduit la progression du processus fibrotique.

Avec le même modèle de souris, il a été administré du CCI4 et de l'huile de maïs, trois semaines avant l'administration de lanifibranor aux doses de 15 mg/kg et de 30 mg/kg. Comme exposé dans la figure 9 ci-dessous, la Société a observé que lanifibranor, après le début de la fibrose, était associé à une baisse statistiquement significative de la production de collagène suggérant que le processus fibrotique était en régression.

Figure 8 Interruption du procédé fibrotique avec lanifibranor chez un modèle de souris

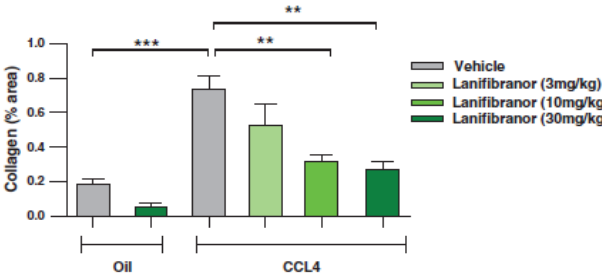
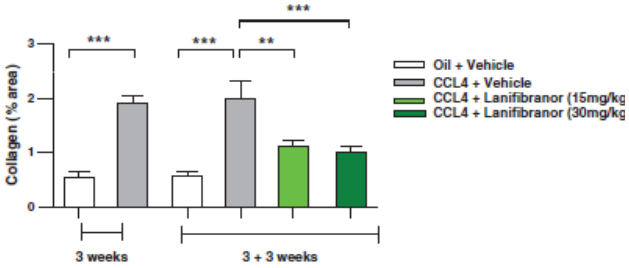


Figure 9 Fibrose du foie en régression avec lanifibranor chez un modèle de souris



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

Dans d'autres études précliniques, la Société a également évalué les effets de lanifibranor sur les principaux paramètres métaboliques de la NASH. Ainsi la Société a montré que lanifibranor a amélioré les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH ainsi que l'insulino-sensibilité (poids

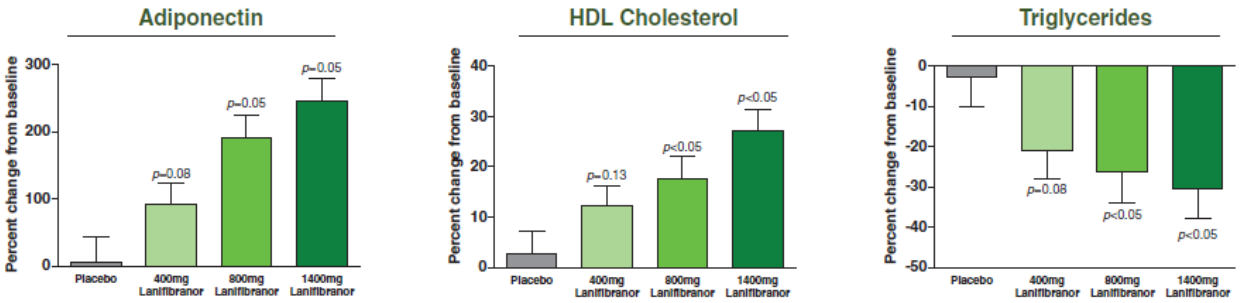
corporel, indice adipeux, glucose et insuline non à jeun) dans un modèle d'obésité et d'insulino-résistance dues au régime alimentaire.

1.1.4.3.4 Précédents essais cliniques avec lanifibranor chez les patients souffrant de T2D confirmant son potentiel pour le traitement de la NASH

Préalablement à la création de la Société, Abbott a mené des essais cliniques de Phase IIa pour évaluer lanifibranor chez 47 patients souffrant de T2D durant une période de 4 semaines. Dans ces essais, il a été observé que lanifibranor était associé à une amélioration des biomarqueurs métaboliques de la NASH, notamment la résistance à l'insuline et les marqueurs de dyslipidémie, mais a également montré un profil de sécurité et de tolérabilité favorables.

Tel que présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor à toutes doses testées (400 mg, 800 mg et 1 400 mg) a été associée à une augmentation des niveaux d'adinopectine, une augmentation des niveaux de HDL et une diminution des niveaux de triglycérides. De plus, aux doses de 800 mg et de 1 400 mg, les changements dans ces trois paramètres ont été statistiquement significatifs en comparaison du placebo.

Figure 10 Lanifibranor améliore les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH chez les patients atteints de diabète chez l'humain



Source : Données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

Sur la base des propriétés métaboliques de lanifibranor, observées dans ces essais cliniques et de sa pertinence sur les biomarqueurs métaboliques de la NASH, la Société estime que lanifibranor a le potentiel pour traiter les patients souffrant de la NASH. La Société considère que ces essais appuient les données cliniques en vue des discussions avec les autorités réglementaires pour l'utilisation de lanifibranor dans le traitement de la NASH.

La Société ne prévoit toutefois pas de poursuivre les études menées par Abbott concernant lanifibranor dans le traitement du T2D compte tenu du nombre de médicaments existant à ce jour dans ce type d'indications.

1.1.4.3.5 NATIVE : une étude clinique de Phase IIb visant à prouver l'innocuité et l'efficacité de lanifibranor chez les patients atteints de la NASH

La NASH est de plus en plus considérée au sein de la communauté scientifique comme l'expression hépatique du syndrome métabolique et est fréquemment associée à l'obésité, la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. L'inflammation et la fibrose étant des caractéristiques courantes de la pathologie. Par conséquent, la Société considère que lanifibranor pourrait être une approche thérapeutique intéressante pour le traitement de la NASH, compte tenu de son effet bénéfique sur les paramètres métaboliques et son activité anti-fibrotique.

La Société a lancé, en Europe, dans le courant du premier semestre 2017, l'étude NATIVE, une étude clinique de Phase IIb multicentrique (dans plus de 80 sites en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie ainsi qu'à l'Ile Maurice), randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines.

L'étude comporte deux groupes traités par doses actives (800 mg et 1 200 mg, une fois par jour) et un groupe de comparaison traité par placebo pour un total de 225 patients atteints d'une NASH à un stade avancé.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet de lanifibranor sur la part d'activité du score histologique SAF (i.e. les scores de "ballooning" et d'inflammation) après 24 semaines de traitement. Le score SAF permet d'identifier des groupes de patients plus homogènes par rapport au score NAS (i.e. le score de stéatose, le score d'inflammation hépatocellulaire et le score de "ballooning" hépatocellulaire). Cet essai évaluera également l'innocuité du traitement avec lanifibranor.

Cet essai a pour objectif d'évaluer l'amélioration de l'inflammation du foie et du "ballooning" lesquels sont deux marqueurs de la NASH. Dans les critères d'inclusion, les patients doivent avoir un diagnostic de la NASH confirmé par une biopsie du foie ainsi qu'un score cumulé de l'inflammation et du "ballooning" de trois ou quatre sur quatre témoins d'une forme modérée à sévère de l'inflammation et du "ballooning". Un score de stéatose supérieur ou égal à 1 est témoin d'une forme modérée à sévère de la stéatose, un score de fibrose inférieur ou égal à 4 est témoin de l'absence de cirrhose. Le critère primaire de l'étude est une diminution par rapport au niveau de référence ≥ 2 points du score d'activité SAF combinant une inflammation et un "ballooning" hépatocellulaire. Le second critère primaire est l'amélioration de chacun des scores de stéatose, d'inflammation, de "ballooning" et de fibrose par rapport au score d'activité SAF, des améliorations dans d'autres mesures de la fibrose, dans plusieurs marqueurs métaboliques et des améliorations de la stéatose, de l'inflammation et du "ballooning" mesurées à l'aide du score NAS. En parallèle de cette Phase IIb, la Société a conduit les dernières études règlementaires d'innocuité nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM de lanifibranor en Europe et aux États-Unis ce qui devrait permettre une mise sur le marché dès la fin de l'étude pivotale de Phase III.

Dans les deux modèles de souris traités dans ces études, lanifibranor a démontré des effets positifs dans les voies de signalisation qui sont altérées pendant le développement de la NASH.

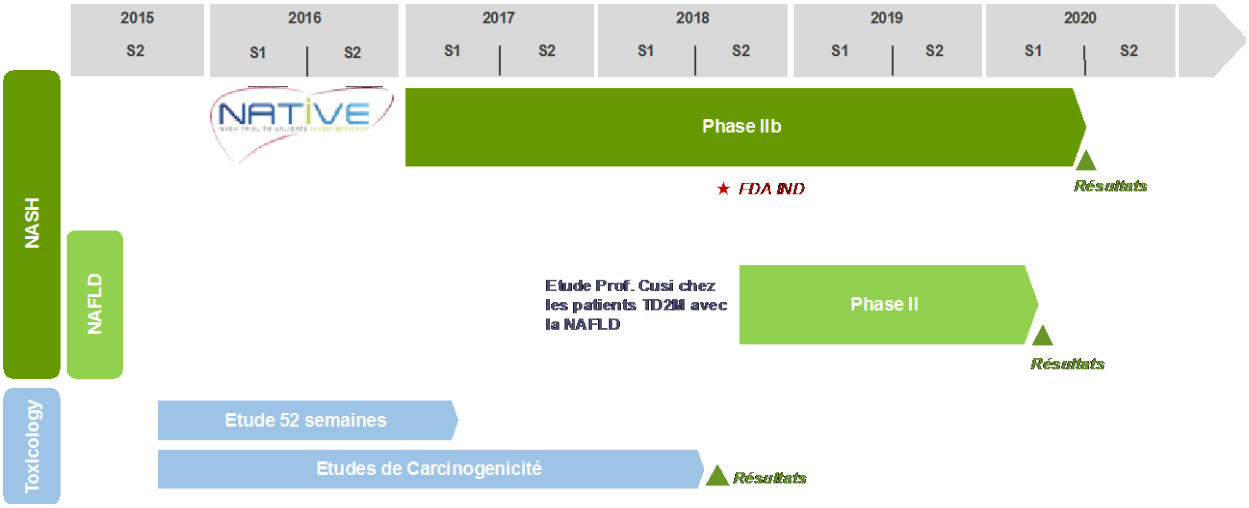
Les résultats de ces études qui renforcent le potentiel de lanifibranor dans le traitement de la NASH ont fait l'objet d'une présentation à l'*"International Liver Congress"* en avril 2017. La Société a également publié, en mai 2017, les résultats positifs de l'étude de toxicité de 12 mois menée chez le primate.

La Société a complété les études de carcinogénicité, dont elle a annoncé en août 2018 les résultats des études de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR lanifibranor chez le rat. Deux études de carcinogénicité chez le rat et la souris ont été initiées en octobre 2015 après l'autorisation du protocole de l'étude par la FDA aux États-Unis. Ces études ont évalué les effets de trois doses de lanifibranor en prise quotidienne pendant une période de 104 semaines, comparées à des groupes témoins et ont montré la sécurité à long terme de lanifibranor.

En juin 2018 et en octobre 2018, la Société a annoncé que deux DSMB ont recommandé la poursuite de l'étude NATIVE, sans changement au protocole. En octobre 2018, la Société a annoncé que 101 patients avaient été randomisés dans le cadre de l'étude NATIVE. En septembre 2018, la Société a annoncé pour sécuriser le recrutement des patients et d'en faire une étude à l'échelle mondiale et augmenter la visibilité de la Société aux États-Unis, avoir décidé d'ouvrir plusieurs sites aux États-Unis. En conséquence, la Société prévoit de publier les résultats au premier semestre 2020 plutôt qu'au second semestre 2019 comme annoncé précédemment à l'occasion de la publication des résultats semestriels au 30 juin 2018.

La Société anticipe de publier les résultats de l'étude NATIVE au premier semestre 2020, et si ceux-ci sont positifs, la Société prévoit de rechercher un partenaire pour lancer, en collaboration, le développement clinique en Phase III de lanifibranor dans le traitement de la NASH. En l'absence de collaboration, la Société évaluera alors l'opportunité de développements futurs dans la NASH à la lumière des résultats de Phase IIb et des facteurs concurrentiels. Le développement clinique de lanifibranor pour le traitement de la NASH aux États-Unis sera réalisé conformément à l'IND octroyé par la FDA en août 2018.

Figure 11 Programme de développement clinique de lanifibranor dans la NASH



Source : données de la Société

1.1.4.3.6 Étude Dr Kenneth Cusi – Evaluation de Lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez les patients souffrant de T2D

En parallèle, la Société a également annoncé en avril 2018, que le Dr Kenneth Cusi, Chef du Service d'Endocrinologie, Diabète & Métabolisme dans le Département de Médecine de l'Université de Floride à Gainesville, a choisi lanifibranor pour une étude clinique de Phase II lancée à l'initiative de l'Université de Floride.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lanifibranor sur les triglycérides intrahépatiques et sur la sensibilité hépatique à l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et de stéatose hépatique non alcoolique ("**NAFLD**"). Un résultat positif renforcerait davantage la position de lanifibranor comme le médicament idéal pour la NAFLD et la NASH chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'étude menée par le Dr Cusi prévoit de recruter 64 patients traités pendant une période de 24 semaines avec une seule dose journalière de lanifibranor (800 mg/jour), ainsi que 10 sujets non obèses et en bonne santé inclus dans un groupe témoin. L'objectif global de l'étude sera de mesurer les effets métaboliques de lanifibranor ainsi que son efficacité potentielle sur la stéatose chez des patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. Par ailleurs, l'étude analysera l'impact de lanifibranor sur la fibrose à l'aide de la technologie d'imagerie la plus récente. Les principaux critères d'évaluation sont une réduction de la stéatose hépatique évaluée par une technique d'imagerie de pointe, telle que la spectroscopie à résonnance magnétique nucléaire protonique ("**RMN 1H**"), les signes d'une amélioration métabolique de la résistance à l'insuline (clamp glycémique, taux de HBA1c), la présence d'une lipogenèse de novo, les taux d'acides gras libres et de lipides et la sécurité. En mai 2018, la FDA a accordé un IND pour la conduite de l'étude dont la Société a annoncé en septembre 2018 le lancement avec le recrutement du premier patient aux États-Unis. Les résultats de cette étude sont attendus dans le courant du premier semestre 2020. La Société estime que cette étude va apporter

davantage de données cliniques pour les discussions qu'elle aura avec les autorités réglementaires pour l'approbation potentielle de lanifibranor pour le traitement de la NASH.

1.1.4.3.7 L'initiative PanNASH

En septembre 2018, la Société a annoncé la création de l'initiative panNASH™, un groupe de travail sous forme de comité composé d'experts internationaux indépendants, qui visera à promouvoir la visibilité et la compréhension de la NASH, à partager leur expertise en la matière et à établir la meilleure approche dans le traitement de cette maladie.

Les experts tant européens qu'américains se sont notamment donnés comme mission d'échanger et de participer à l'établissement et à la diffusion des nouvelles connaissances au sujet de la NASH à travers des publications, des conférences et des sessions de formation. Leur travail portera sur le développement de la maladie, l'identification des patients à risque, les marqueurs cliniques et les risques sanitaires associés ainsi que sur le développement des nouveaux traitements. Ils contribueront tout particulièrement à la connaissance des mécanismes pathologiques allant des désordres métaboliques à la fibrose et aux comorbidités, avec un focus sur le rôle modulateur des récepteurs PPAR (α, δ, γ).

1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de DS et CS

La Société développe odiparcil pour le traitement de différentes formes de MPS, un groupe de maladies génétiques rares qui se manifestent prématurément. Odiparcil agit sur les causes sous-jacentes des symptômes des MPS, soit l'accumulation de GAGs dans le lysosome des cellules. Les GAGs sont importants dans la modulation du signalement des cellules et de la maintenance de la structure et fonctions des tissus.

1.1.5.1 **Les MPS : un groupe de maladies rares et dévastatrices**[5]

Les MPS constituent un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par un déficit en enzymes lysosomaux responsables de la dégradation normale des GAGs ou mucopolysaccharides qui sont classés en 4 catégories. Le déficit enzymatique conduit à une accumulation progressive de GAG dans les lysosomes, ce qui entraîne le développement de divers symptômes somatiques et neurologiques. Les MPS sont classées en sept types (I, II, III, IV, VI, VII et IX) en fonction de l'enzyme affecté. La Société considère que le mécanisme d'action et la capacité d'odiparcil à produire deux formes de GAGs solubles (le DS et le CS) le place en très bonne position pour devenir le premier traitement par réduction de substrat destiné aux patients atteints de MPS I, II, IVa, VI et VII, chez lesquels ces types de GAG s'accumulent. Le tableau ci-dessous expose les différentes formes de MPS et leurs principales manifestations cliniques.

[5] H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 215-224

Tableau 3 Odiparcil pourrait adresser plusieurs formes de MPS

Type	Nom	Enzyme déficiente	Incidence	Principaux symptômes	DS	CS	HS	KS
MPS I-H	Syndrome de Hurler	Alpha-L-iduronidase	1/100,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée	✓		✓	
MPS I-S	Syndrome de Scheie	Alpha-L- iduronidase	1/100,000	Opacité de la cornée, calcification des articulations, maladies cardiaques	✓			
MPS I-H/S	Syndrome de Hurler-Scheie	Alpha-L- iduronidase	1/100,000	Intermédiaire entre MPS I-H et MPS I-S	✓		✓	
MPS II Types A & B	Syndrome de Hunter	Iduronate sulphatase	1/100,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée	✓		✓	
MPS III	*Syndrome de Sanfilippo*	*Heparan N-sulphatase; alpha-N-aceytylglucosaminidase; Acetyl-CoA and alpha- glucosaminide acyltransferase; N-acetylglucosamine -6-sulphatase*	*1/25,000 to 75,000*	*Déterioration mentale lourde, hyper-activité et manifestations somatiques légères*			✓	
MPS IV Type A	Syndrome de Morquio	Galactose 6-sulphatase	1/40,000 to 200,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée		✓		✓
MPS IV Type B	*Syndrome de Morquio*	*Beta- galactosidase*	*1/40,000 to 200,000*	*Identique à la MPS IV Type A*				✓
MPS VI	Syndrome de Maroteaux-Lamy	Arylsulphatase B	1/240,000 to 400,000	Identique à la MPS I (sauf retard mental), mort prématurée	✓	✓		
MPS VII	Syndrome de Sly	Beta- Glucuronidase	Très rare	Identique à la MPS I	✓	✓	✓	

Source: Rheumatology 2011 Therapy for mucopolysaccharodises; Vassili Valayannopoulos and Frits A. Wijburg.

La Société a concentré ses développements précliniques et cliniques pour le traitement de la MPS VI, du fait de l'accumulation des DS et CS mais d'aucune autre forme de GAGs dans cette forme de MPS. Les patients souffrant de la MPS VI souffrent de problèmes osseux, d'opacité de la cornée, perte de l'ouïe, nanisme avec déformation des membres inférieurs et supérieurs, hypertrophie du foie et de la rate, de maladies cardiaques et une réduction des fonctions pulmonaires. De même que dans les autres formes de MPS, au début de la maladie la vitesse de progression et le degré de la maladie diffèrent selon les individus. L'espérance de vie des patients souffrant de la MPS VI, s'ils ne sont pas traités est d'environ 20 ans pour les patients qui souffrent de la forme la plus grave de la maladie. Les causes les plus courantes de décès sont les maladies cardiaques et l'obstruction des voies respiratoires. L'incidence de la MPS VI est estimée à environ 1 cas pour 240 000 à 400 000 naissances, avec des différences selon les pays.

Il n'existe aucun traitement contre les MPS I, II, IVa, VI et VII, les options thérapeutiques existantes visant à améliorer la qualité de vie des patients, à ralentir l'évolution de la maladie et à minimiser les lésions irréversibles au niveau des tissus et des organes. Ces options thérapeutiques incluent :

- des soins symptomatiques ou de soutien ;
- des interventions chirurgicales ;
- une greffe de cellules souches hématopoïétiques ("**HSCT**") (dans de rares hypothèses et ayant des symptômes sévères); et
- des ERT.

Les soins symptomatiques ou de soutien utilisent diverses approches comme la physiothérapie et des traitements visant à soulager les symptômes et à atténuer les complications des MPS I, II, IVa, VI et VII. Les soins de soutien peuvent être associés à une intervention chirurgicale, à une ERT ou à une HSCT dans le cadre d'une prise en charge holistique de la maladie.

Bien qu'il reste encore des obstacles majeurs à surmonter comme la recherche d'un donneur compatible et la réduction des taux de morbidité et de mortalité associés à l'intervention, la HSCT

pourrait apporter une source d'enzymes permettant de réduire l'accumulation de GAGs chez les patients atteints d'une MPS I ou d'une MPS VI sévère. La restauration de la fonction enzymatique et la réduction qui en résulte des complications liées à la maladie, à travers notamment l'amélioration de la mobilité articulaire, de la vision, de l'audition et de la fonction cardiorespiratoire, se produisent grâce à la correction du déficit enzymatique par les cellules du donneur greffées. Toutefois, le bénéfice observé est plus limité en ce qui concerne les os et la cornée. En particulier, la HSCT permet de préserver les facultés cognitives et de prolonger l'espérance de vie des patients atteints de MPS I si elle est réalisée avant l'âge de 2 ans et avant l'apparition de troubles mentaux graves. L'expérience clinique sur la HSCT est très limitée pour les autres MPS. S'agissant de la MPS II, l'efficacité de la HSCT pour inverser le cours du déclin neurologique reste controversée, malgré les améliorations somatiques observées.

La HSCT a été utilisée chez certains patients pour traiter la MPS VI et le suivi à long terme d'un faible nombre de patients indique que bien que l'activité de l'enzyme ARSB et des uGAGs s'améliore, les anomalies squelettiques et les opacités cornéennes ne peuvent être empêchées. Le *European Group for Bone Marrow Transplantation* a signalé un taux de mortalité lié aux greffes compris entre 10 % (type HLA identique) et 20 à 25 % (type HLA incompatible) pour 63 greffes destinées à traiter des troubles lysosomaux[6]. L'utilisation généralisée de la HSCT pour traiter les patients atteints de MPS VI n'a pas été recommandée car elle est associée à un risque important de morbidité et de mortalité et à un manque de donneurs compatibles.

Les ERT ont été utilisées pendant un certain nombre d'années et à ce jour la FDA a approuvé des enzymes humaines recombinantes : la laronidase (Aldurazyme, commercialisé par Genzyme) pour la MPS I, l'idursulfase (Elaprase, commercialisé par Shire) pour la MPS II, l'elosulfase (Vimizim, commercialisé par Biomarin) pour la MPS IVa, la galsulfase (Naglazyme, commercialisé par Biomarin) pour la MPS VI et vestronidase (Mepsevii commercialisé par Ultragenyx) pour la MPS VII.

Les ERT contrôlent efficacement les manifestations somatiques des différentes formes de MPS, notamment le grossissement des organes, l'insuffisance pulmonaire et la diminution de la mobilité articulaire. Toutefois, les os et les valvules cardiaques ont tendance à être insensibles aux ERT. Les ERT n'ont pas permis d'éliminer les symptômes des MPS I, II, IVa, VI et VII qui apparaissent dans certaines parties du corps comme le système ophtalmologique ou les articulations en raison de la mauvaise vascularisation qui empêche la pénétration de l'enzyme[7]. La Société considère que la bonne distribution d'odiparcil, démontrée dans le cadre de ses études, dans les organes cibles faiblement atteints par les ERT devrait apporter aux patients un effet bénéfique supplémentaire substantiel. En outre, le mode d'administration d'odiparcil par voie orale devrait être plus pratique que les perfusions hebdomadaires d'ERT.

Les traitements émergents sont rares et ciblés sur trois approches : la thérapie génique, les nouvelles générations d'ERT et les thérapies de réduction du substrat ("**SRT**").

La thérapie génique a le potentiel nécessaire pour fournir une source stable de l'enzyme et garantir une distribution efficace dans les structures cérébrales et squelettiques. La thérapie génique in vivo fait référence à l'insertion d'un exemplaire corrigé du gène défectueux dans un vecteur viral, qui est alors administré par voie systémique ou locale dans un site de dépôt comme le foie ou un muscle afin de pouvoir être exprimé. À son tour, l'enzyme fonctionnel est exprimé par les organes qui en ont besoin, ce qui permet une correction généralisée de la pathologie lysosomale. Toutefois, des limitations

[6] Bone marrow transplantation for lysosomal disorders ; Lancet 1995

[7] Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev, 2012;10 (Suppl 1):26–34; Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab, 007;90:171–180;

Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A Phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter yndrome). Genet Med, 2006;8:465–473;

Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. Drugs, 2007;67:2697–2716.

majeures à ces voies d'administration incluent la courte durée de l'expression du gène et la mauvaise diffusion des vecteurs depuis les sites d'injection. La thérapie génique ex vivo fait référence à la greffe au patient de ses propres cellules souches hématopoïétiques qui ont été génétiquement modifiées ex vivo. Cette méthode réduit considérablement une réaction du greffon contre l'hôte et les problèmes rencontrés pour trouver un donneur de type HLA compatible.

La SRT vise à réduire le stockage lysosomal des GAGs en inhibant la synthèse des GAGs, en synthétisant des GAGs solubles ou en écartant les GAGs de la dégradation lysosomale, au moyen de petites molécules, ce qui a pour effet de compenser l'activité enzymatique altérée. Contrairement aux ERT dont l'efficacité se limite principalement à certains symptômes périphériques, les petites molécules utilisées dans la SRT devraient pénétrer dans les organes mal traités par les ERT. Des preuves précliniques démontrent que l'inhibition de la production de substrat peut ralentir, arrêter l'évolution de la maladie, voire même inverser les symptômes[8]. À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, odiparcil est la première SRT à entrer en phase de développement clinique pour le traitement des MPS I, II, IVa, VI et VII.

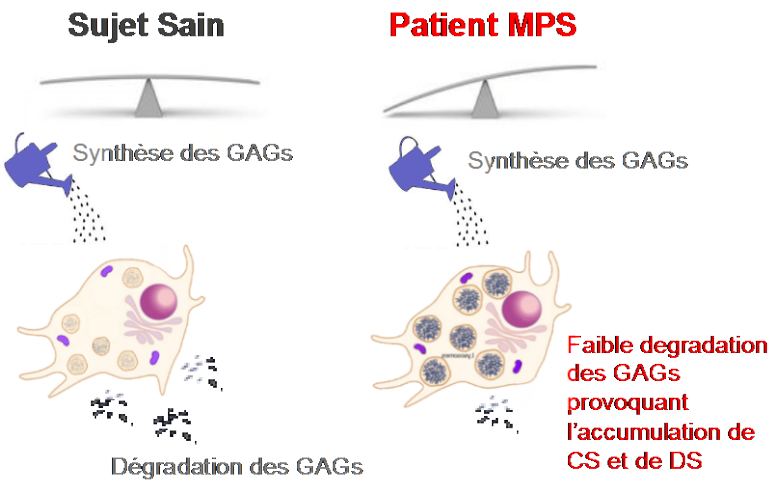
1.1.5.2 Odiparcil : la première approche thérapeutique par réduction du substrat ciblant les patients atteints d'accumulation de sulfate de dermatane et de chondroïtine

Odiparcil est une nouvelle petite molécule administrée par voie orale, découverte à l'origine par les Laboratoires Fournier, rachetés ultérieurement par Abbott, et développée en collaboration avec GlaxoSmithKline pour le traitement des thromboses post-opératoires, celle-ci pouvant induire la production de DS et de CS circulants, deux glycoaminoglycanes qui inhibent la formation des thrombus sans entraîner de saignements.

En 2012, la Société a acquis tous les droits du produit auprès d'Abbott et a procédé à une analyse approfondie du mécanisme d'action d'odiparcil, lui permettant de découvrir que la production de DS et de CS circulants peut ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de la MPS, maladie dans laquelle les DS et CS s'accumulent dans les cellules. Le mécanisme d'action spécifique d'odiparcil permet la synthèse de GAGs solubles. Par conséquent, odiparcil devrait réduire l'accumulation lysosomale de GAGs chez les patients atteints de MPS en transformant la synthèse de protéoglycanes endogènes en synthèse de GAGs solubles.

La figure ci-dessous montre que dans les cellules saines, les GAGs sont absorbés par les lysosomes, fragmentés, puis excrétés dans l'urine, dans un processus qui permet de maintenir un équilibre entre l'afflux de molécules entrantes et sortantes. Parce que les lysosomes chez les patients atteints de MPS contiennent des versions déficientes des enzymes nécessaires à l'absorption et fragmentation des GAGs, ces molécules s'accumulent dans les lysosomes provoquant les symptômes associés aux MPS.

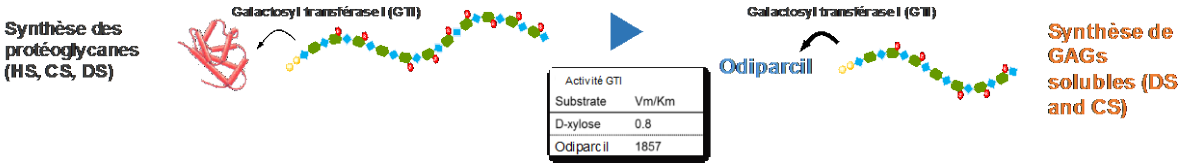
[8] Substrate Reduction Therapies for Mucopolysaccharidoses ; *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, *12*, 1860-1865



Source : données de la Société, "IVA336 a Potential Substrate Reduction Therapy for Mucopolysaccharidose type-VI, -I, and -II Diseases"

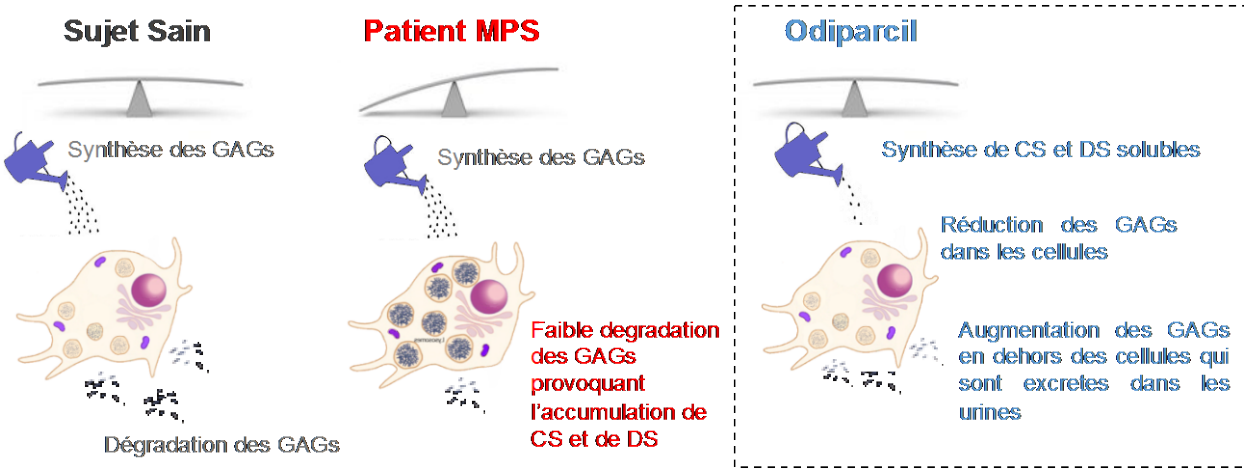
Odiparcil permet d'agir sur la façon dont les DS et CS sont synthétisés, facilitant ainsi la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. Le mécanisme d'action d'odiparcil permet de contourner le procédé normal de synthèse des GAGs en introduisant un substrat permettant de faire réagir la GT1, une enzyme en charge du transfert de galactose. La Société a observé dans des études précliniques qu'en présence d'odiparcil et de D-xylose, le ratio de réaction des GT1 avec odiparcil en comparaison de D-xylose avec odiparcil est de l'ordre de 2 000 pour 1. Lorsque les GT1 réagissent avec odiparcil, les chaînes de DS et de CS se construisent autour d'odiparcil plutôt que sur la protéine liant la D-xylose.

Figure 12 Odiparcil permet la synthèse de GAG solubles



Sources: Lanifibranor. Noh, J. I. Lee; Current and potential therapeutic strategies for muvopolysaccharidoses; Journal of Clinical Pharmacy

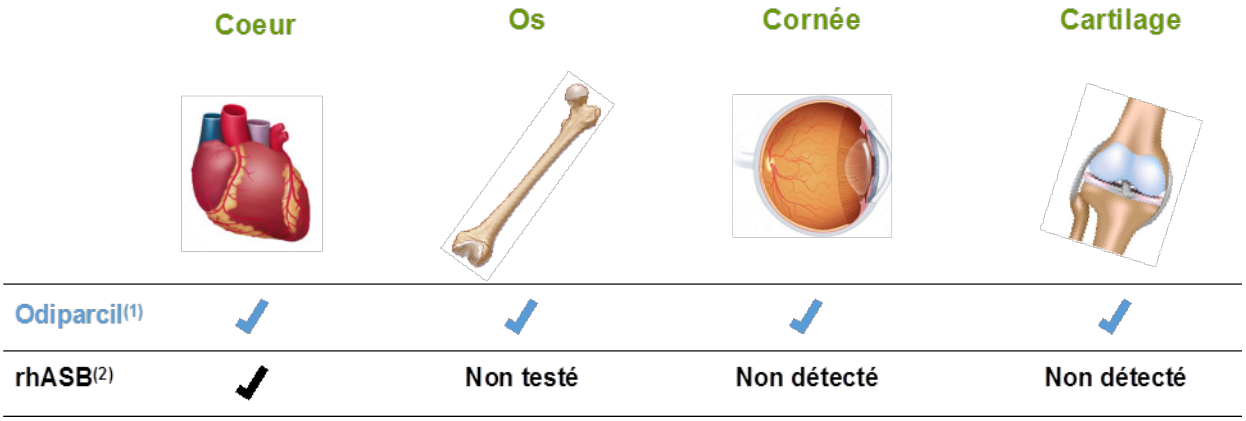
Ces chaînes sont solubles et peuvent donc être directement excrétées dans le corps et éviter ainsi la route de dégradation lysosomale. Avec moins de protéoglycanes entrant dans les lysosomes, l'accumulation de GAGs diminue, rétablissant l'équilibre de la synthèse et de la dégradation des GAGs.



Source : données de la Société, "IVA336 a Potential Substrate Reduction Therapy for Mucopolysaccharidose type-VI, -I, and -II Diseases"

La société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil peut adresser un grand nombre de tissus dans lesquels les GAGs s'accumulent et pour lesquels, l'ERT, standard de soin actuel a une efficacité limitée. Des études précliniques sur des modèles de chat, conduites par d'autres sociétés, ont permis de mesurer la présence de rhASB dans certains tissus et organes. La rhASB est une enzyme utilisée par les thérapies ERT pour le traitement des patients souffrant de la MPS VI. Par contraste, dans des études précliniques chez des modèles de rongeur, la Société a montré une concentration significative d'odiparcil non seulement dans les tissus cardiaques mais également dans les os, les tissus de la cornée et les cartilages.

Figure 13 Odiparcil est bien distribué dans les tissus et organes faiblement atteints par les ERT



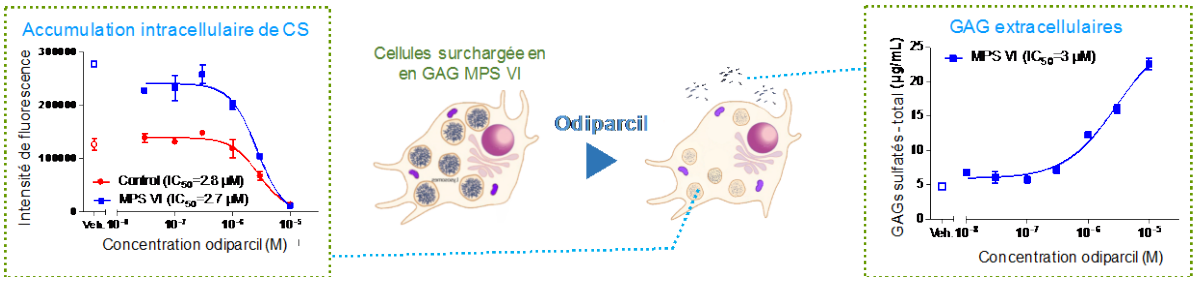
Source: (1) Odiparcil: tissue distribution following 25mg/kg oral administration, TID for 5 days; (2) Recombinant human ARB: Expressed as ratio of ARSB enzyme activity in the liver in MPS VI cats after repeat infusion (conditions: preliminary trial, Trial A and Trial B from Auclair et al. 2003)

1.1.5.3 Développements précliniques

Le rôle thérapeutique potentiel d'odiparcil dans le traitement de la MPS VI a été démontré in vitro, dans des fibroblastes provenant de donneurs sains et de patients atteints de MPS VI, dans lesquels odiparcil a augmenté la sécrétion de GAGs des cellules en culture et a diminué de façon dose-dépendante la teneur intracellulaire de CS, tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. A 10 µM, odiparcil a permis de réduire la teneur intracellulaire de CS en dessous du niveau de base

observé sur les fibroblastes de contrôle fournis par un donneur sain. Dans le cadre d'une étude PK/PD[9] réalisée chez des volontaires sains, l'administration d'odiparcil a entrainé une augmentation des niveaux de GAGs dans le plasma.

Figure 14 Odiparcil entraine la synthèse et l'excrétion de GAGs solubles des cellules de patients atteints de MPS VI



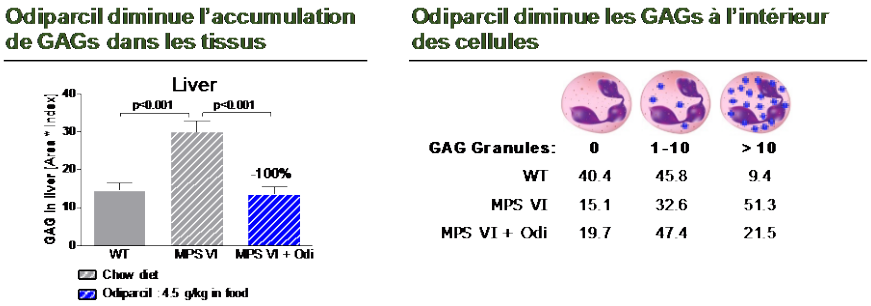
Source : données de la Société

La Société a démontré qu'odiparcil est capable de réduire l'accumulation de GAGs in vivo dans un modèle de MPS induite par un médicament dans lequel la dégradation lysosomale de GAGs est altérée, ce qui conduit à une accumulation de GAGs dans divers organes[10].

Tel que présenté dans la première figure ci-dessous, la Société a démontré que la concentration de GAGs dans le foie était élevée chez un modèle de souris génétiquement modifiée pour refléter les conditions de la maladie chez l'humain, en comparaison du modèle de souris sauvage. Cependant, chez les modèles de souris MPS VI ayant reçu une dose de 4,5g/kg d'odiparcil (MPS VI + odiparcil), la Société a démontré que la concentration des GAGs diminuait (p<0,001).

Tel que présenté dans la deuxième figure ci-dessous, la Société a également testé l'accumulation intracellulaire de granules de GAGs chez les modèles de souris sauvages, MPS VI ainsi que des souris MPS VI+odiparcil. La Société a démontré (i) que le taux d'accumulation de granules de GAGs était plus important chez le modèle de souris MPS VI que le modèle sauvage et (ii) que le traitement du modèle de souris MPS VI était associé à une diminution de l'accumulation d'un grand nombre de granules de GAGs.

Figure 15 Odiparcil diminue l'accumulation des GAGs chez un modèle de souris



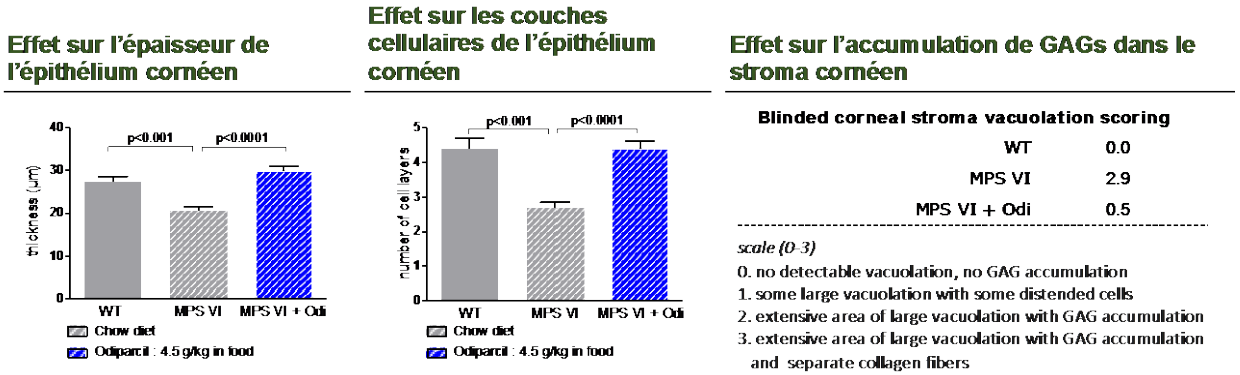
Source : données de la Société

[9] Une étude PK/PD est une étude de pharmacologie clinique qui permet d'étudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du médicament afin de relier la concentration plasmatique du médicament à son efficacité et/ou à sa toxicité.

[10] Source : Prookopek M., Biochemical Pharmacology, 42, 11, 2187-2191, 1991

La Société a démontré chez les modèles de souris MPS VI qu'odiparcil est actif dans des tissus organes, tels que les yeux ou les cartilages, dans lesquels les ERT sont connus pour être peu ou pas efficaces. Comme le montrent la figure 16 ci-dessous, la Société a observé que l'épaisseur de la cornée et le nombre de couches cellulaires dans l'épithélium cornéen ont diminué chez les modèles de souris MPS VI en comparaison avec les modèles de souris WT. Cependant, la Société a également observé que l'administration d'odiparcil avait un effet statistiquement significatif (p<0,0001) sur la récupération de l'épaisseur de l'épithélium cornéen et de la couche des cellules épithéliales. Comme l'illustre la figure ci-dessous, la Société a également testé l'accumulation de GAGs dans le stroma cornéen, qui est une couche de la cornée dans laquelle les GAGs sont connus pour s'accumuler chez les patients atteints de MPS. La Société a évalué l'accumulation des GAGs à l'aide d'un système de cotation de vacuolisation, qui est un score semi-quantitatif appliqué aux observations histologiques, dont les scores de 0, 1, 2 et 3 représentent respectivement une absence d'accumulation, ou une accumulation légère, modérée ou grave de GAGs. Le score moyen appliqué aux observations de l'accumulation de GAGs chez les souris WT était de zéro, ce qui ne représente aucune accumulation de GAGs. Chez les souris de modèle MPS VI, le score moyen appliqué aux observations était de 2,9, ce qui représente une accumulation significative de GAGs. En revanche, chez les modèles de souris MPS VI + odiparcil, le score moyen appliqué aux observations était de 0,5, ce qui représente une accumulation de GAGs légère et une diminution du score chez les modèles de souris MPS VI non traités.

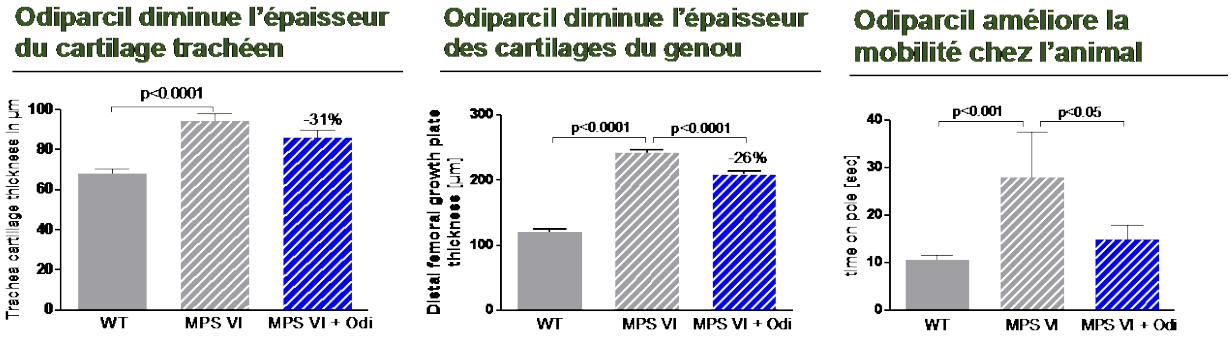
Figure 16 Effet d'odiparcil sur l'accumulation de GAGs dans la cornée chez un modèle de souris



Source : données de la Société

De plus, la Société a également observé qu'odiparcil était actif dans les tissus cartilagineux, domaine dans lequel l'efficacité de l'ERT a également été observée comme étant limitée. Comme le montrent les figures ci-dessous, la Société a observé que l'épaisseur du cartilage de la trachée et du genou des souris MPS VI était plus épaisse que celle des modèles de souris WT. Cependant, la Société a également observé que le traitement des modèles de souris MPS VI avec odiparcil était associé à une diminution de l'épaisseur de ces tissus. De plus, comme le montre la figure ci-dessous, la Société a observé statistiquement des améliorations significatives de la mobilité, caractérisées par le temps nécessaire pour descendre un pôle vertical, chez les modèles de souris MPS VI + odiparcil par rapport aux souris MPS VI.

Figure 17 Effet d'odiparcil sur l'accumulation de GAGs dans le cartilage chez un modèle de souris



Source : données de la Société

Sur la base de ces résultats et de ce mécanisme d'action, odiparcil constitue une nouvelle SRT potentielle dans les MPS dans lesquelles les GAGs CS et DS s'accumulent dans le lysosome. Contrairement aux ERT actuellement approuvées, odiparcil a une bonne distribution (y compris dans la cornée, les cartilages, les os et le cœur), ce qui suggère un bénéfice thérapeutique plus large dans de multiples organes et tissus.

1.1.5.4 Développements cliniques d'odiparcil préalablement à la création de la Société

Odiparcil a fait l'objet d'études cliniques de Phases I et II menées par Abbott et GlaxoSmithKline portant sur la thrombose veineuse profonde post-opératoire et s'est révélé sûr et bien toléré. 648 volontaires sains ont reçu odiparcil lors de 29 études cliniques pharmacologiques et pharmacocinétiques de Phase I désormais finalisées. Dans ces études qui ont utilisé des doses uniques et des doses multiples administrées pendant un maximum de 14 jours, odiparcil s'est révélé sûr avec une toxicité faible et était bien toléré.

Trois essais de Phase IIb dans la prévention de la thromboembolie après une arthroplastie de la hanche ou une chirurgie du genou et sur des patients présentant un risque d'accident vasculaire cérébral ont été menés en utilisant plusieurs doses (250 à 1 000 mg/jour) administrées à 1 161 patients pendant une durée pouvant atteindre 16 semaines. Ces essais ont confirmé l'innocuité et la tolérance d'odiparcil. Le bon profil de sécurité du produit a aussi été confirmé dans des études toxicologiques *in vivo* (26 semaines et 36 semaines) avec des niveaux de toxicité très faibles.

La Société considère que ces essais apportent davantage de données cliniques en support des discussions avec les autorités réglementaires en vue de l'obtention potentielle d'autorisation d'odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS.

1.1.5.5 Plan de développement clinique d'odiparcil dans la MPS VI et autres formes de MPS

Tout en générant les données précliniques in vivo et in vitro additionnelles, la Société a mis en place un programme clinique visant à valider le potentiel d'odiparcil sur des patients atteints de MPS VI. Ce programme clinique comprend :

- une étude des bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS VI ;
- une étude clinique de Phase IIa en Europe visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'odiparcil chez les patients atteints de MPS VI ;
- une étude clinique de Phase I/II chez des enfants atteints de MPS VI ; et
- une étude clinique pivotale de Phase III visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe.

1.1.5.5.1 Étude biomarqueurs

La première étape de ce plan de développement consiste en une étude non-interventionnelle menée aux États-Unis à l'hôpital et centre de recherche pour enfants d'Oakland. Cette étude avait pour objectif de développer une méthode quantitative permettant de mesurer les niveaux d'accumulation de GAGs dans les Globules Blancs ("**GB**") et de déterminer le niveau d'accumulation de GAGs dans les GB chez 12 patients (6 patients atteints de MPS VI et 6 volontaires sains dont l'âge et le sexe correspondent à ceux des patients atteints de MPS VI).

En février 2018, la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAGs intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

Cette étude a permis de développer une nouvelle méthode robuste de quantification des taux leucocytaires d'héparane sulfate ("**HS**"), de CS et de DS. Ces GAGs leucocytaires pourraient représenter des marqueurs pertinents utilisables lors d'études cliniques ou dans le cadre du suivi médical des patients. Par ailleurs, chez les patients traités par l'enzyme galsulfase, la thérapie enzymatique substitutive (TES) autorisée pour le traitement de la MPS VI, les taux de GAG leucocytaires sont restés élevés comparés à ceux des volontaires sains de même âge, suggérant la possibilité de réduire ces taux avec un nouveau traitement tel qu'odiparcil.

Au total 12 sujets ont été recrutés dans l'étude : six patients atteints de MPS VI traités par galsulfase pendant 10 ± 3,1 ans (fourchette 6-14 ans), et un groupe contrôle de six sujets du même âge non atteints de MPS. Les taux de GAG urinaires et de GAG leucocytaires ont été mesurés, et les résultats montrent que chez tous les patients souffrant de MPS VI traités par TES, les taux de GAGs urinaires totaux s'élevaient au-dessus de la limite supérieure à la normale (LSN), et les taux de GAG leucocytaires étaient supérieurs aux valeurs des sujets témoins. Chez les patients atteints de MPS VI traités par TES, les GAG les plus importants quantitativement sont les DS et CS dans l'urine et les CS dans les leucocytes. Ces deux formes de GAG sont réduites dans les cellules de patients traités par odiparcil. Enfin, les mesures d'activité de l'arylsulfatase B (l'enzyme déficiente dans la MPS VI) dans les leucocytes ont montré que, une heure après la fin de la perfusion de galsulfase, l'activité de l'enzyme est multipliée par près de huit fois mais les taux de CS dans les leucocytes restent plus de 12 fois supérieurs au niveau basal.

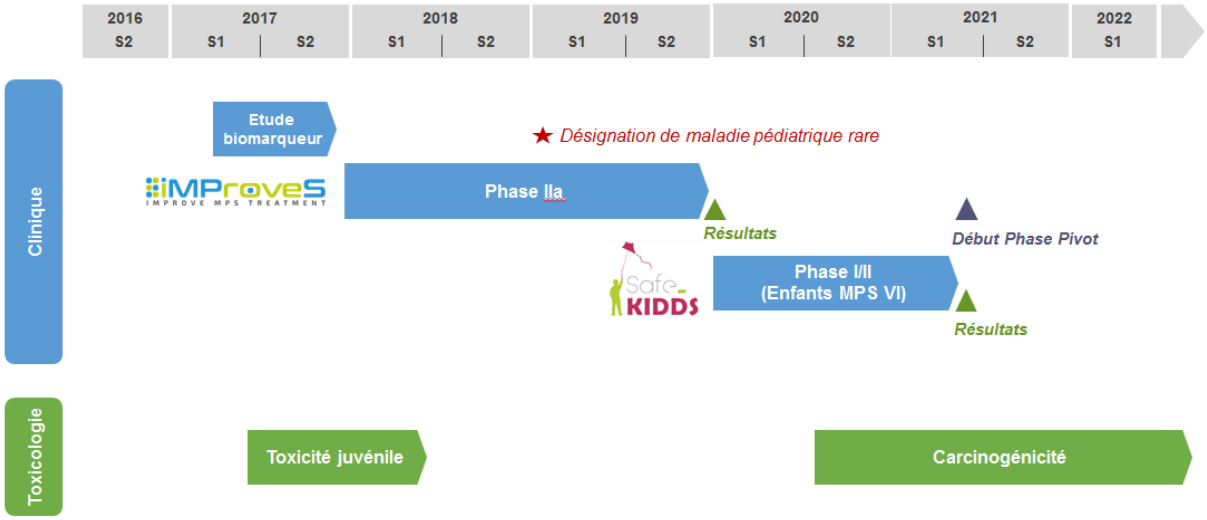
1.1.5.5.2 Développements cliniques en cours

La Société conduit un essai clinique de Phase IIa, l'étude iMProveS actuellement en cours qui vise à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'odiparcil chez les patients adultes atteints de MPS VI. Cette étude, dont le recrutement du premier patient a été annoncé par la Société en janvier 2018, a été conçue dans le but, si elle s'avère positive, de lancer des études pivotales de Phase III portant sur les MPS de types I, II, IVa, VI et VII. L'étude iMProveS est une étude de 26 semaines portant sur 18 patients atteints de MPS VI recevant un traitement ERT, avec une période de suivi de 4 semaines, homme ou femme, à l'exception des personnes atteintes d'un trouble de la coagulation et des femmes enceintes, et âgés d'au moins 16 ans. Les patients recevront 2 doses d'odiparcil (250 mg et 500 mg, deux fois par jour) avec ERT comparées à un placebo. Cette étude inclue également un bras supplémentaire où six patients non traités par ERT recevront une dose de 500 mg d'odiparcil deux fois par jour. L'étude est actuellement prévue dans quatre centres cliniques situés au sein de l'Union européenne. Le critère primaire d'évaluation est la sécurité qui sera démontrée par des tests standards cliniques et biologiques. Le critère secondaire d'évaluation comprend (i) les variations par rapport aux valeurs initiales du niveau de GAGs dans les leukocytes, la peau et l'urine, (ii) l'amélioration de l'activité et de la mobilité des fonctions pulmonaires et respiratoires, et des déficiences auditives et visuelles. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au cours du deuxième semestre 2019.

Au premier semestre 2020, la Société prévoit de commencer le recrutement séquentiel de neuf enfants souffrant de la MPS VI dans le cadre d'un essai de Phase I/II randomisé, double-aveugle avec un bras de contrôle placebo (l'étude "**SAFE-KIDDS**"). La Société anticipe de suivre un design adaptatif divisé

en trois phases. La première phase évaluera les données de sécurité et de pharmacocinétique après une semaine de traitement en doses ascendantes. La deuxième phase évaluera la pharmacodynamique ainsi que les biomarqueurs leukoGAGs après cinq semaines de traitement dans un intervalle de doses. La troisième phase évaluera l'efficacité, les biomarqueurs et la sécurité après 12 semaines de traitement avec une dose optimale qui sera déterminée après l'analyse des données des deux premières phases. La Société prévoit que le critère primaire d'évaluation de cet essai sera la sécurité et le critère secondaire d'évaluation portera sur la pharmacocinétique, pharmacodynamique, l'activité des biomarqueurs, y compris sur la peau et les leukoGAGs, l'efficacité comprenant l'amélioration de la mobilité, de l'endurance et des fonctions pulmonaires et respiratoires, et des déficiences auditives, visuelles et cardio-vasculaires. La Société anticipe de publier les résultats de cet essai au premier semestre 2021. L'étude iMProveS, si elle est positive, permettra de lancer une étude pivotale de Phase III dont le protocole devra faire l'objet d'une discussion avec les autorités réglementaires. Suivant la nature des résultats issus de l'étude iMProveS, l'étude pivotale pourrait commencer en 2021. L'étude iMProveS permettra également de lancer des études pivotales d'enregistrement dans les autres MPS visées (MPS I, II, IVa et VII).

Figure 18 Programme de développement clinique d'odiparcil dans la MPS VI



Source : données de la Société

Parallèlement à la mise en œuvre de sa stratégie clinique, la Société renforce sa stratégie réglementaire, elle a à ce titre obtenu en 2017 le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare en mars 2019 aux Etats-Unis. La FDA définit les "maladies pédiatriques rares" comme étant des maladies s'accompagnant de manifestations graves, voire mortelles, touchant principalement des personnes de moins de 18 ans, et dont la prévalence aux États-Unis est inférieure à 200 000 cas.

La désignation de médicament orphelin aux Etats-Unis ouvre droit à des mesures d'incitation financière telles que d'éventuelles subventions permettant de couvrir les coûts des études cliniques, des avantages fiscaux et des exemptions de frais d'utilisation. En outre, si un médicament reçoit l'approbation de la FDA pour l'indication pour laquelle il a obtenu la désignation de médicament orphelin, ce médicament peut bénéficier d'une exclusivité commerciale pendant sept ans. La FDA ne pourra pas approuver d'autres demandes de commercialisation du même médicament pour la même indication pendant cette période d'exclusivité, sauf dans des circonstances limitées, comme la preuve de la supériorité clinique d'un autre médicament par rapport à celui bénéficiant de l'exclusivité.

En Europe, si en application de la procédure centralisée, une AMM a été délivrée pour un médicament orphelin en application du Règlement (CE) nº 726/2004, les autorités réglementaires ne pourront pas, pendant une période de dix ans, accepter une demande d'AMM, délivrer une telle autorisation ou

accepter une demande d'extension d'une AMM existante, pour une même indication thérapeutique, en rapport avec un médicament similaire.

Dans le cadre de son programme RPDD, lorsque la FDA autorise une demande de nouveau médicament (NDA) ou une demande de licence pour un produit biologique (BLA) concernant un produit destiné à la prévention ou au traitement d'une maladie pédiatrique rare, le promoteur de ce produit peut être éligible pour recevoir un bon d'évaluation prioritaire pour une autre demande de NDA ou de BLA. Ces bons peuvent réduire le délai d'évaluation par la FDA d'un nouveau médicament ou d'un nouveau produit biologique de douze à six mois. Ils peuvent être utilisés par le promoteur, ou vendus ou transférés à un tiers. Depuis l'émission du premier bon en 2009, le prix de vente a varié entre 67,5 millions de dollars US et 350 millions de dollars US. Le dernier bon en date a été vendu en octobre 2018 pour 80 millions de dollars US[11], la valeur principale du bon réside dans la possibilité d'écourter les délais d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament par rapport à un concurrent développant un produit dans les mêmes indications. Ce bon sera définitivement obtenu lorsque odiparcil aura reçu une autorisation de mise sur le marché.

La Société considère qu'elle peut développer odiparcil, jusqu'en Phase III, du fait d'un nombre restreint de patients, de centres et de praticiens spécialisés. Afin de mener à bien cette stratégie, la Société s'est entourée des spécialistes reconnus dans cette pathologie et a d'ores et déjà établi des liens avec les associations de patients atteints de MPS.

1.1.6 Le programme Hippo : un programme innovant dans le domaine de l'oncologie et de la fibrose

La voie de signalisation Hippo contrôle la différenciation et la prolifération cellulaires, la croissance tissulaire et la taille des organes. De fréquentes altérations de la voie Hippo ont été signalées dans des cancers rares (mésothéliome malin et mélanome uvéal) ainsi que des cancers très fréquents (cancer du poumon[12], cancer du sein triple négatif, carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome), et dans la maladie fibrotique. Elle est donc de plus en plus intéressante pour les laboratoires pharmaceutiques en tant que voie de signalisation innovante qui pourrait permettre de traiter plusieurs formes de cancers et potentiellement de résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire.

La Société travaille sur cette voie de signalisation depuis sa création avec une approche innovante visant à interrompre les interactions entre deux protéines, YAP et TEAD, qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique.

En combinant l'approche de découverte de médicaments à base de fragments et le criblage à haut débit d'un sous-ensemble de sa chimiothèque propriétaire, la Société a identifié des séries brevetables d'inhibiteurs des Interactions Protéine-Protéine (PPI) YAP/TEAD. Plusieurs séries ont été optimisées et plusieurs composés avancés ont démontré des propriétés antiprolifératives dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Sont d'un intérêt particulier les résultats générés par la Société sur les cellules cancéreuses du mésothéliome malin (MM), indication dans laquelle les molécules de la Société ont clairement démontré une activité et pour laquelle un statut de médicament orphelin ainsi que des procédures d'autorisation conditionnelles ou accélérées peuvent être délivrés. En outre, la Société a démontré, en utilisant un petit ARN interférent (SiRNA) qui interfère avec l'expression de gènes spécifiques, que la voie de signalisation Hippo est d'une importance capitale dans le MM. Par exemple, la suppression de l'expression des gènes YAP ou TEAD dans les cellules cancéreuses du MM conduit à une inhibition significative de leur prolifération. Ces résultats ont conduit au dépôt en 2015 d'un brevet couvrant l'utilisation des inhibiteurs de l'interaction YAP/TEAD comme traitement potentiel du MM, une tumeur maligne humaine agressive associée à une exposition à l'amiante avec

[11] Source: Biocentury, 4 mai 2018 "Voucher Equilibrium"; Biocentury, 1er novembre 2018 "Lilly buys Siga's priority review voucher gained via smallpox approval"

[12] Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

une prévalence de 1 à 9 pour 100 000 et un nombre de nouveaux cas par an de 900 et 3 000 en France et aux États-Unis, respectivement. Toutefois, l'incidence réelle est probablement nettement supérieure, car il existe des pays dans lesquels la mortalité due au MM n'est pas rapportée, notamment comme dans les pays producteurs d'amiante tels que la Russie, l'Inde et la Chine. Les taux de mortalité due au MM devraient augmenter de 5 à 10 % par an dans la plupart des pays industrialisés jusqu'en 2020-2030. Malgré le traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie, le pronostic vital associé à cette maladie est mauvais. La survie médiane des patients une fois diagnostiqués n'est que de 7 à 12 mois[13].

Le cancer du poumon représente respectivement 40 000 et 225 000 des nouveaux cas de cancer en France et aux États-Unis avec 85% des patients mourant des suites de la progression de la maladie et des métastases[14]. Même si des thérapies ciblées pour des cancers du poumon avec des mutations du gène R-EGF ou du cancer du poumon avec un remaniement d'ALK, ont récemment été développées et ont changé le cours de la maladie dans 15% des cancers du poumon non à petites cellules ("**NSCLC**"), le taux de survie moyen reste faible entre 10 et 17 mois. Le cancer du poumon reste un problème de santé majeur et constitue la première cause de mortalité par cancer dans le monde ainsi qu'un enjeu de société du fait de son lien avec le tabagisme. Une expression nucléaire élevée de YAP a été établie dans des cas de NSCLC, et la désactivation soit de YAP soit de TAZ dans des cas de NSCLC est suffisante pour arrêter la prolifération, l'invasion et la croissance de la tumeur chez la souris[15].

Par conséquent, compte tenu du rationnel scientifique et du fort besoin médical, un développement dans le MM est envisagé pour réaliser la preuve de concept clinique et prouver l'efficacité de ses inhibiteurs YAP/TEAD dans le traitement du cancer. Suite à la démonstration de la validité du concept dans le MM, la Société envisage de développer le produit dans d'autres indications également à fort besoin médical telles que le NSCLC ou le cancer du sein triple négatif.

En 2017, le principal programme en oncologie de la Société, ciblant les facteurs de transcription YAP et TEAD en aval de la voie de signalisation Hippo, est passé au stade d'optimisation de lead. La voie Hippo apparaît de plus en plus comme une voie importante dans le cancer, constituant une cible pour potentiellement résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire. Les études sur les composés brevetés d'Inventiva, conçus pour empêcher l'interaction YAP/TEAD, ont montré qu'ils étaient capables d'inhiber l'expression de gènes cibles et la prolifération de cellules dans des lignées cellulaires sensibles à YAP, et de faire régresser des tumeurs dans un modèle pertinent de xénogreffes. Un deuxième brevet a été déposé pour mieux étendre la protection des composés développés par Inventiva. A la connaissance de la Société, Inventiva est la première société à avoir breveté des molécules capables d'empêcher l'interaction YAP/TEAD. Par conséquent, les composés développés dans le cadre de ce programme pourraient potentiellement être les premiers de leur catégorie.

La voie de signalisation Hippo a également été impliquée dans le processus fibrotique, en particulier la forme *stiffness-induced* de fibrose, qui joue un rôle clé dans un nombre important de maladies et notamment dans la NASH et l'IPF. Dans le cadre d'études *in vitro*, la Société a démontré que son candidat Hippo avait des propriétés anti-fibrotiques, dès lors la Société pourrait élargir son programme Hippo à d'autres maladies fibrotiques. La Société prévoit d'explorer de nouvelles cibles autour de la voie de signalisation Hippo dans les fibroses ou en oncologie. La Société est actuellement en cours de sélection d'un produit candidat et devrait démarrer son développement préclinique en 2019.

[13] Orphanet, 2015 ; National Comprehensive Cancer Network, 2012

[14] Institut national du cancer website and www.cancer.org; Chan B.A. *et al.* Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. Trans. Lung. Cancer Res. 2015, 4 : 36-54.

[15] Lau A.N. *et al.* Tumor-propagating cells and Yap/Taz activity contribute to lung tumor progression and metastasis. EMBO J. 2014, 33: 468-81

1.1.7 Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes

Le programme RORγ: une approche transformationnelle pour le traitement du psoriasis modéré à sévère

La Société a identifié avec AbbVie de nouveaux agonistes inverses du récepteur nucléaire RORγ, brevetés et administrables par voie orale, pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. Le programme a terminé la phase préclinique de son développement et un premier produit est entré en clinique.

Le psoriasis est une maladie de la peau courante avec une prévalence estimée comprise entre 2 et 4% des personnes dans les pays développés[16]. Dans les cas modérés et sévères, les lésions psoriasiques peuvent être inconfortables, urticantes et défigurantes. Bien que l'on ignore la pathophysiologie précise du psoriasis, une réponse immunologique/inflammatoire cutanée anormale, associée à une hyperprolifération épidermique et à une différenciation anormale, semble être impliquée[17].

Récemment, une nouvelle population de lymphocytes T produisant de l'IL-17, et donc nommés Th17, a été décrite et son implication dans l'auto-immunité démontrée. Le développement et le maintien des cellules Th17 dépendent de l'IL-23, une cytokine essentielle dans le développement de l'auto-immunité. L'observation de niveaux élevés de cytokines liées à l'IL-23 et aux Th17, c'est-à-dire IL-17A, IL-17F et IL-22, dans les lésions cutanées et dans le sérum des patients atteints de psoriasis, l'association des variantes du gène IL-23R avec le psoriasis, et la preuve d'un rôle fonctionnel des cellules Th17 dans l'auto-immunité, a constitué la base d'un intérêt croissant pour les approches sur les Th17 dans le traitement du psoriasis.

Il reste un fort besoin médical non satisfait dans le psoriasis pour un traitement plus sûr et administrable par voie orale et par conséquent, si de nouvelles thérapies démontrent le potentiel pour satisfaire ce besoin, elles pourraient devenir des acteurs de référence dans le traitement du psoriasis[18]. Compte tenu de la remarquable efficacité des agents biologiques ciblant l'axe IL-23/Th17, l'identification de petites molécules administrables par voie orale capables de couper cette voie inflammatoire présentant un fort potentiel thérapeutique dans le psoriasis.

RORγ est le principal régulateur des Th17. Ce récepteur nucléaire contrôle la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th17, la régulation positive du récepteur IL-23 et la production des cytokines pro-inflammatoires Th17. L'inhibition pharmacologique de RORγ par des petites molécules supprime la différenciation des cellules Th17, ainsi que la production de IL-17, bloque l'inflammation cutanée dans des modèles de psoriasis sur des animaux et inhibe la signature de l'expression génique des Th17 dans des cellules isolées provenant d'échantillons prélevés sur des patients atteints de psoriasis[19]. Ainsi, RORγ est une cible thérapeutique validée pour le traitement des troubles inflammatoires cutanés comme le psoriasis avec des facteurs de différenciation clés incluant notamment une plus grande commodité, une plus grande efficacité et une meilleure innocuité/tolérance du fait d'une demi-vie plus courte que celle des agents biologiques.

La Société, en partenariat avec AbbVie, a découvert plusieurs nouveaux candidats précliniques et cliniques d'agonistes inverses, puissants, sélectifs et administrables par voie orale, de RORγ, qui suppriment la production de cytokines inflammatoires dans les cellules Th17 humaines et qui sont actifs par voie orale dans plusieurs modèles de psoriasis.

[16] Journal of Investigative Dermatology (2013)
[17] Annals of Rheumatoic Diseases 2005
[18] Datamonitor Psoriasis Forecast 2014
[19] Drug Discovery Today, 2014

Comme facteur différenciant, les molécules développées par la Société et AbbVie sont actives par voie orales et pourraient supprimer un plus grand ensemble de cytokines inflammatoires que les agents biologiques actuels. Par conséquent, la Société pense que ces molécules pourraient démontrer une efficacité supérieure.

AbbVie est en cours d'évaluation du candidat médicament ABBV-157 dans un essai clinique de Phase I. ABBV-157 est le fruit de la collaboration entre AbbVie et la Société. La Société prévoit que les résultats de cet essai seront disponibles en 2019.

AbbVie est seule responsable du développement clinique des candidats médicament développés en collaboration avec la Société, et est également propriétaire de droits de propriété intellectuelle résultants de cette collaboration (se référer à la section 1.4.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du présent document de référence)..

1.1.8 Collaboration avec Boehringer Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la société dans le domaine de la fibrose

En mai 2016, la Société a conclu avec BI un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement. Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de l'IPF, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par le déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques. Selon les termes de ce partenariat, Inventiva sera en charge de la validation d'une nouvelle cible sélectionnée car elle adresse une hypothèse centrale dans la pathogénèse de l'IPF et présente un mécanisme d'action différent de celui des médicaments actuellement commercialisés.

Inventiva utilisera sa plateforme de validation de cibles dans le domaine de la fibrose afin d'étudier dans plusieurs organes le mécanisme d'action de la cible et d'obtenir des données notamment dans les cellules de patients atteints d'IPF dont dispose la Société. Inventiva apporte aussi à cette collaboration, son expertise en matière de recherche ainsi qu'une collection importante de petites molécules modulatrices de la cible. Les phases du programme de recherche d'un candidat médicament seront menées conjointement par les équipes d'Inventiva et de BI, ce dernier étant seul responsable des phases de développement préclinique et clinique et de la phase de commercialisation.

La Société et BI partagent les droits de propriété intellectuelle issus de la collaboration. BI contrôlera le développement clinique de tout candidat médicament issu de la collaboration ainsi que d'autres cibles TGF-β (se référer à la section 1.4.2 "*Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim*" du présent document de référence).

1.1.9 Concurrence

La commercialisation de nouveaux candidats médicaments est concurrentielle et la Société pourrait faire face à une concurrence mondiale avec les grandes société pharmaceutiques, sociétés de biotechnologies et autres sociétés de développement de génériques. Les concurrents de la Société pourraient (i) développer ou commercialiser des traitements plus efficaces, plus sûres, moins onéreuses que celles que la Société pourrait commercialiser, ou (ii) obtenir plus rapidement les autorisations réglementaires ou accords de remboursement pour les traitements qu'ils développent.

Il n'existe aucun médicament autorisé pour le traitement de la NASH et la Société pense que lanifibranor est le seul agoniste panPPAR en développement clinique pour cette indication, la Société ne peut pour autant assurer que les candidats médicaments qu'elle développe seront cliniquement supérieurs ou scientifiquement préférables aux produits développés ou mis sur le marché par ses concurrents.

La société Genfit développe actuellement un *dual* agoniste de PPAR dans le cadre d'un essai clinique de Phase III pour le traitement de la NASH ; Allergan, Gilead Sciences et Intercept Pharmaceuticals

sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de Phase III, de candidats médicaments avec des mécanismes d'action différents pour le traitement de la NASH. D'autres sociétés, à l'instar de CymaBay Therapeutics qui développe un agoniste de PPARδ, développent des programmes thérapeutiques dans des études précliniques et essais cliniques pour le traitement de la NASH qui sont à des stades moins avancés.

Les ERT sont le standard de soins pour le traitement des MPS, et commercialisés par BioMarin Pharmaceuticals, Inc, Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. D'autres solutions ERT ainsi que des programmes de thérapie génique sont à différents stades de développement préclinique, ou clinique, pour le traitement des MPS.

Même si la Société considère que les candidats médicaments qu'elle développe ont des propriétés attractives, la Société ne peut assurer que ceux-ci obtiendront les autorisations réglementaires et de commercialisation. Si ceux-ci n'obtiennent pas les autorisations nécessaires, la Société pourrait ne pas générer de revenus significatifs ni même être rentable.

1.1.10 Organisation des activités de recherche et développement

Les activités de recherche et développement sont organisées en 4 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : Développement Clinique et Affaires Réglementaires, Biologie et Pharmacologie (chargés de la validation des cibles et des tests in vivo et in vitro), Criblage et Gestion des Composés (chargés des criblages à haut débit et à haut contenu biologique ainsi que de la gestion de la chimiothèque de composés solides et liquides d'Inventiva), Chimie (chargé de la chimie médicinale et analytique ainsi que de la conception de médicament assistée par ordinateur) et ADME/PK (chargé de mesurer les propriétés physiques des composés). En outre, l'organisation peut compter sur des chefs de projets expérimentés et sur un planificateur pour mener à bien les programmes internes.

Développement Clinique et Affaires Réglementaires

Ce département a été créé récemment afin de mener à bien les essais cliniques portant sur lanifibranor et odiparcil. Au 31 décembre 2018, le département compte 17 personnes. Ce département est responsable de la conception des plans de développement clinique et de la conduite des essais cliniques de la Société. Le département du Développement Clinique et Affaires Réglementaires sélectionne et gère les CRO responsables des essais cliniques menés dans la NASH et la MPS et interagit avec les autorités réglementaires. Ce groupe comprend deux chefs de projet responsables de la gestion des équipes chargées des projets lanifibranor et odiparcil qui rassemblent toute l'expertise requise pour faire progresser rapidement ces projets (CMC, toxicologie, affaires réglementaires, opérations cliniques, ADME, etc.). Le Docteur Marie-Paule Richard, fort d'une vaste expertise clinique, a récemment rejoint ce département et est responsable du suivi des essais cliniques de la Société ainsi que de la constitution et du renforcement du département Développement Clinique et Affaires Réglementaires. Elle intervient aux côtés du Docteur Olivier Lacombe, Directeur de la pharmacocinétique, et du Docteur Irena Konstantinova, Directrice de la biologie et pharmacologie.

Département Biologie

Ce département comporte la Pharmacologie et le Criblage et Gestion des Composés.

Ce département comporte 34 docteurs et scientifiques diplômés responsables de la validation des cibles, du développement des tests, et des études de biologie cellulaire, d'enzymologie et de pharmacologie. Plusieurs modèles de fibrose sont utilisés quotidiennement dans les installations de la Société. Toutes les expériences sont menées dans les installations de pointe de la Société, certifiées AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International*), ce qui atteste de l'excellence des travaux réalisés par les équipes d'Inventiva.

Ce département comporte des docteurs et scientifiques diplômés responsables de toutes les activités de criblage internes ou réalisées dans le cadre de partenariats, en utilisant un criblage à haut débit et à haut contenu biologique. Cette équipe est également chargée de gérer la chimiothèque de la Société. Cette chimiothèque est d'une grande valeur, car elle contient plus de 240 000 molécules conçues au fil des ans par des chimistes médicaux et des modélisateurs ayant à l'esprit les programmes de découverte de médicaments et le criblage à haut débit. La diversité globale est excellente et la Société estime que plus de 60 % des molécules contenues dans la chimiothèque ne sont pas disponibles dans le commerce.

Département Chimie

Ce département comporte 30 docteurs et scientifiques diplômés chargés de concevoir les meilleurs candidats médicaments brevetés. L'équipe est spécialisée dans le domaine de la chimie des petites molécules et a accumulé une vaste expertise dans les domaines des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription et de la chimie des cibles épigénétiques. Cette équipe est également chargée de la chimie organique de synthèse, de la chimie médicinale et computationnelle, des services d'analyse et de la synthèse de la chimiothèque.

Département ADME/PK

Ce département comporte 12 docteurs et scientifiques diplômés qui apportent leur soutien à des programmes menés en interne et en collaboration avec un large éventail d'essais in vitro couvrant l'ADME, la caractérisation complète du métabolisme et l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses.

1.1.11 Unité de production et équipements

Le siège de la Société est situé à Daix près de Dijon, capitale de la Bourgogne, en France, à moins de 2 heures de Paris, de Bâle et de Lyon. Les locaux de 12 000 m², propriété de la Société, abritent les activités de criblage à haut débit et à haut contenu biologique, les installations de stockage des composés et la chimiothèque propriétaire ainsi que les équipes de biologie, de chimie médicinale et computationnelle, de DMPK et de pharmacologie. La Société détient toutes les autorisations et licences nécessaires à des activités de recherche pharmaceutique impliquant notamment l'utilisation d'éléments radioactifs, d'organismes génétiquement modifiés et de cellules humaines. Les installations de pointe sont à jour des normes industrielles les plus exigeantes :

- Nouveaux laboratoires de biologie certifiés niveau de biosécurité L2 construits en 2009 (> 800 m²) ;
- Installations de synthèse organique modernisées en 2010 (> 850 m²) et complétées par des équipements de purification et d'analyse ;
- Laboratoires de pointe en biologie récemment rénovés (> 400 m²) ;
- Équipements ADME récemment complétés par une seconde plateforme robotique et des spectromètres de masse de dernière génération.

Le site dispose également d'installations pharmacologiques entièrement équipées et opérationnelles (> 1 500 m² ; certifiées AAALAC) et abrite également les fonctions administratives de l'entreprise.

1.1.12 Un processus de fabrication sous-traité à des fabricants de médicaments spécialisés

La Société sous-traite la production et le conditionnement de ses principaux candidats médicaments, à savoir lanifibranor et odiparcil.

Les candidats médicaments de la Société sont fabriqués à l'aide de procédés courants de génie chimique et de procédés de synthèse à partir de produits chimiques disponibles dans le commerce de matières premières.

Afin de répondre aux besoins d'approvisionnement de la Société, et de satisfaire aux exigences réglementaires qui lui sont applicables, les sous-traitants avec lesquels la Société travaille devront augmenter l'échelle de leurs activités de fabrication ou la Société devra recourir à d'autres sous-traitants.

1.2 Réglementation et approbation des autorités compétentes

1.2.1 États-Unis - Procédure d'approbation de la FDA

Aux États-Unis, les médicaments sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, *Food, Drug, and Cosmetic Act*). Les médicaments sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales et étatiques notamment pour la recherche, le développement, les essais, la fabrication, le stockage, la traçabilité, l'approbation, l'étiquetage, la promotion et la commercialisation, la distribution, la surveillance et remise de rapports postérieurs à l'approbation, l'échantillonnage, ainsi que les importations et exportations de médicaments. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et la conformité aux législations et réglementations applicables aux niveaux fédéral, étatique, local et en dehors des États-Unis nécessitent un investissement considérable de temps et de ressources financières.

Processus d'approbation

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les candidats médicaments ou les médicaments présentant certaines modifications par rapport au médicament précédemment approuvé, doivent au préalable être autorisés par la FDA. Le non-respect des normes en vigueur aux États-Unis exposent la société à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent notamment comprendre un refus de la FDA d'approuver des demandes en cours de procédure, des lettres d'information (dites "non titrées") ou d'avertissement, une suspension des essais cliniques, des rappels ou saisies de médicaments, la suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des injonctions, des amendes, des sanctions civiles et des poursuites pénales. Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un médicament aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- la réalisation d'évaluations précliniques en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment sur les bonnes pratiques de laboratoire de la FDA (BPL, ou en anglais, GLP, *Good Laboratory Practice*) ;
- la soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (IND, *Investigative New Drug*) pour les essais cliniques sur l'être humain, devant débuter avant les essais cliniques sur les humains. Le promoteur doit mettre l'IND à jour tous les ans ;
- l'approbation de l'étude par un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*) ou un comité d'éthique représentant chaque site clinique avant le début de chaque étude clinique ;
- la réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur, afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;
- la soumission à la FDA d'une demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, *New Drug Application*) ;
- la réalisation d'un examen de la demande d'autorisation du médicament par un comité consultatif de la FDA, s'il y a lieu ;
- la réalisation d'une inspection satisfaisante par la FDA des unités de fabrication afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa, ou en anglais cGMP, *current Good Manufacturing Practice*) ou les règlements applicables ; et
- l'examen et approbation de la NDA par la FDA.

La durée du processus d'approbation de la FDA peut s'étendre sur plusieurs années et varie selon la nature, la complexité et la nouveauté du candidat médicament ou de la maladie. Les essais précliniques sont généralement composés d'évaluations en laboratoire de la composition chimique du médicament, de sa formulation et de sa toxicité, ainsi que d'essais visant à en évaluer les caractéristiques, la sécurité et l'efficacité chez l'animal. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les règlementations et exigences fédérales, y compris les BPL (*GLP*). Dans le cadre du dossier d'IND, la société doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que toutes les informations relatives à la chimie, la fabrication, les contrôles du médicament et une proposition de protocole clinique. Certains essais précliniques de long terme, tels que les essais sur les animaux relatifs à la toxicité reproductive et à la carcinogénicité, peuvent se poursuivre après la présentation de l'IND initiale.

La FDA impose une période d'attente de 30 jours après le dépôt de chaque IND avant que la société ne puisse commencer les essais cliniques sur l'être humain. Au cours de cette période de 30 jours, la FDA peut exprimer certaines préoccupations ou poser des questions concernant une ou plusieurs des études cliniques proposées et suspendre l'étude clinique de l'IND. Dans ce cas, la société doit résoudre tout problème avant que les essais cliniques ne puissent débuter. Par conséquent, la soumission d'une IND n'aboutira pas nécessairement à l'autorisation par la FDA de démarrer les essais cliniques. La société doit également procéder à un dépôt séparé en rapport avec une IND existante, pour chaque étude clinique subséquente conduite au fur et à mesure de l'avancée du développement du médicament.

Études cliniques

Les études cliniques impliquent l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés. La société doit mener les études cliniques :

- conformément à l'ensemble de la réglementation fédérale ;
- conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, normes internationales visant à protéger les droits et la santé des patients et à définir les rôles des promoteurs, administrateurs et contrôleurs d'étude clinique ; et
- détaillant les objectifs de l'essai clinique ainsi que les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité et évaluer l'efficacité du candidat médicament.

La société doit soumettre chaque protocole d'essai clinique incluant des patients américains, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. La FDA peut ordonner, à tout moment, la suspension provisoire ou permanente d'une étude clinique ou imposer d'autres sanctions si elle juge que le promoteur ne mène pas l'étude clinique conformément aux exigences qu'elle impose ou que l'étude clinique présente un risque inacceptable pour les patients. Le promoteur doit également soumettre le protocole de l'étude et les renseignements sur le consentement éclairé des patients participant à des études cliniques à un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*) afin d'obtenir son approbation. Un IRB peut suspendre l'étude clinique de manière provisoire ou définitive si elle ne respecte pas les exigences de l'IRB, ou subordonnée sa réalisation à des conditions supplémentaires.

Les études cliniques portant sur un candidat médicament sont généralement menées en trois ou quatre phases consécutives, pouvant se chevaucher.

- *Phase I.* La société évalue le candidat médicament chez des sujets humains sains ou des patients atteints de la maladie ou d'une affection ciblée. Ces études cliniques ont pour objectif principal d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance posologique, le métabolisme et l'action pharmacologique du candidat médicament, les effets secondaires associés à l'augmentation des doses, et dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité.
- *Phase II.* La société administre le candidat médicament à une population limitée de patients afin d'évaluer la tolérance posologique et la posologie optimale, d'identifier les éventuels

effets indésirables, les risques liés à la sécurité et de réaliser une évaluation préliminaire de son efficacité.

- *Phase III*. La société administre le candidat médicament à un nombre important de patients, en général dans de multiples centres et pays, afin de fournir les données nécessaires pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport risque/bénéfice global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit.
- *Phase IV*. La FDA peut assortir l'approbation d'une NDA de certaines conditions. Elle peut demander que la société accepte de mener des études cliniques supplémentaires après l'obtention de l'approbation. Un promoteur pourrait également mener des études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations additionnelles sur le candidat médicament.

Une étude pivot est une étude clinique satisfaisant aux exigences des autorités de réglementation pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un candidat médicament afin de motiver son approbation. En général, les études pivots sont des études de Phase III, mais la FDA peut accepter les résultats des études de Phase II si la conception de l'étude permet de garantir une évaluation contrôlée et fiable de l'avantage clinique, en particulier dans les cas où subsiste un besoin médical non satisfait.

La FDA, l'IRB ou le promoteur de l'étude clinique peut décider d'interrompre provisoirement ou définitivement une étude clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparait que les sujets de la recherche sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'étude clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*). Ce comité est chargé d'accorder ou non l'autorisation de poursuivre l'essai en fonction de son accès à certaines données de l'étude.

Dépôt d'une NDA

Une fois les études cliniques requises terminées, une NDA peut être préparée et soumise à la FDA, qui doit obligatoirement approuver le candidat médicament avant que sa commercialisation aux États-Unis ne puisse commencer. La NDA doit inclure toutes les données pertinentes disponibles relatives aux études précliniques et cliniques, les résultats positifs mais aussi les résultats négatifs ou ambigus, ainsi que des informations précises sur la chimie, la fabrication, les contrôles et le projet d'étiquetage du candidat médicament. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont la Société est le promoteur ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du candidat médicament expérimental de façon satisfaisante pour la FDA.

La préparation et le dépôt d'une NDA représente un coût élevé. De plus, le dépôt d'une NDA est généralement accompagné de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative et le fabricant et/ou le promoteur sont également assujettis à une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle sur les unités de fabrication pour les médicaments obtenus sur ordonnance. Ces taxes sont ajustées annuellement. La désignation de médicament orphelin ouvre droit à des mesures d'incitation financière telles que des subventions permettant de financer des études cliniques, des avantages fiscaux et des exemptions de frais d'utilisation.

La FDA dispose de 60 jours à compter de la soumission d'une NDA pour décider de la recevabilité de la demande, compte tenu des critères retenus, afin de déterminer si celle-ci est suffisamment exhaustive pour permettre son examen approfondi, lequel débutera une fois l'enregistrement accepté.

Lorsque la demande de NDA porte sur un médicament nouveau et soulève des problématiques complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut décider de renvoyer cette demande à un comité consultatif. Il s'agit généralement d'un panel regroupant des cliniciens et experts qui examineront,

évalueront et émettront une recommandation à la FDA aux fins d'approuver ou non la demande. La FDA n'est pas liée par la recommandation du comité consultatif mais suit généralement cette recommandation. Avant d'approuver une NDA, la FDA inspectera généralement un ou plusieurs sites cliniques pour s'assurer de la conformité du site avec les bonnes pratiques cliniques (BPC, ou en anglais GCP, *Good Clinical Practices*) ainsi que les unités de fabrication du produit. La FDA n'approuvera pas le candidat médicament tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont conformes aux BPFa (ou cGMP) et que la NDA présente des données permettant de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité du candidat médicament pour l'indication visée.

La décision de la FDA concernant une NDA

Une fois que la FDA a évalué la demande et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, *Complete Response Letter*). Une lettre de réponse complète signifie que l'examen de la demande est terminé et que la demande dans sa forme actuelle n'est pas prête pour être autorisée. Une lettre de réponse complète décrit généralement les lacunes de la demande et peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou d'autres requêtes importantes, onéreuses et chronophages concernant les études cliniques, les études précliniques et/ou la fabrication. La FDA s'est engagée à réexaminer les nouvelles soumissions de NDA remédiant aux lacunes identifiées dans un délai de deux à six mois, selon le type d'informations fournies. Même si ces données et informations supplémentaires sont communiquées à la FDA, elle peut finalement décider que la NDA ne satisfait pas les critères requis pour obtenir une autorisation. Le gouvernement pourrait également fixer des conditions supplémentaires, notamment si de nouvelles lois ont été adoptées, ou la FDA pourrait changer de politique(s) ce qui pourrait retarder ou entraver l'approbation réglementaire des candidats médicaments en phase de développement.

Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du médicament avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Dans le cadre de l'approbation d'une NDA, la FDA peut exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) pour s'assurer que les bénéfices du médicament l'emportent sur ses risques potentiels. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les professionnels de la santé, une formation spéciale ou une certification pour la prescription ou la délivrance, des restrictions quant à la délivrance, une surveillance spéciale et l'utilisation de registres de patients. L'exigence d'une REMS peut considérablement affecter le marché potentiel et la rentabilité du produit. La FDA peut aussi conditionner sa décision à la réalisation d'essais cliniques postérieurs à l'approbation ainsi qu'à la surveillance du produit afin de contrôler sa sécurité ou son efficacité. L'autorisation d'un produit peut être retirée par la FDA pour cause de non-respect des normes réglementaires ou si des problèmes surviennent après leur mise sur le marché initiale.

Toute modification concernant des conditions établies dans le cadre d'une demande déjà approuvée, notamment des modifications relatives aux indications, à l'étiquetage, aux processus ou unités de fabrication, nécessite la soumission d'une nouvelle NDA ou d'un avenant à l'autorisation, et donc une nouvelle approbation de la FDA avant de pouvoir mettre en œuvre ce changement. Le dépôt d'un avenant à la NDA pour toute nouvelle indication requiert généralement des données cliniques similaires à celles de la demande originale et la FDA applique les mêmes procédures et démarches aussi bien pour examiner les avenants que les nouvelles demandes. Comme c'est le cas pour les nouvelles NDA, la FDA prolonge souvent considérablement le processus d'examen avec des demandes supplémentaires d'informations ou de clarifications.

Exigences postérieures à l'approbation

La FDA réglemente les médicaments fabriqués ou distribués conformément à ses autorisations et a des exigences spécifiques relatives à la traçabilité, aux rapports périodiques, aux échantillons et à la distribution de médicaments, à la publicité et à la promotion et à la notification des effets indésirables du médicament. A la suite de l'approbation du médicament, la FDA doit continuer d'examiner et

d'autoriser la plupart des modifications apportées au médicament initialement approuvé, telles que l'ajout de nouvelles indications ou informations figurant sur l'étiquette. Les médicaments commercialisés et les établissements qui les fabriquent sont également soumis à des exigences financières permanentes, telles que des frais d'utilisation annuels ainsi que des frais pour l'introduction de nouvelles demandes relatives à l'extension à des indications supplémentaires supportées par des données cliniques.

Dans certains cas, la FDA peut assortir l'approbation d'une NDA de certaines conditions. Elle peut demander que la société accepte de mener des études cliniques supplémentaires après l'obtention de l'approbation. Un promoteur pourrait également mener ces études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations complémentaires sur le candidat médicament.

Les fabricants de médicaments doivent se soumettre à des inspections périodiques inopinées de part de la FDA et des organismes étatiques afin de vérifier qu'ils sont en conformité avec les exigences de BPFa. Les règles encadrant les modifications du processus de fabrication sont strictes, et selon l'importance de la modification, une approbation de la FDA peut être préalablement requise. Les réglementations de la FDA exigent aussi des enquêtes et la correction de tout écart en matière de BPFa et imposent des exigences concernant les rapports et la documentation de la Société et de ses tiers sous-traitants. Ces derniers doivent continuer de consacrer du temps, des ressources financières et des efforts dans le domaine de la production et du contrôle de la qualité afin de s'assurer qu'ils sont en conformité avec les BPFa et la réglementation en vigueur.

La FDA peut retirer son autorisation si une société ne respecte pas les normes et exigences réglementaires, ou si des problèmes surviennent après la mise sur le marché initiale du médicament. Si des problèmes, auparavant inconnus, sont découverts, notamment des effets indésirables d'une sévérité ou fréquence imprévue, des complications dans les processus de fabrication ou le non-respect des exigences réglementaires, la FDA peut modifier l'étiquetage préalablement approuvé pour ajouter de nouveaux renseignements sur la sécurité, imposer des études post-commercialisation ou d'autres études cliniques afin d'évaluer les nouveaux risques liés à la sécurité du produit, ou encore imposer des restrictions, notamment relatives à la distribution, en application d'un programme de REMS. Les autres conséquences peuvent notamment consister en :

- des restrictions tenant à la commercialisation ou la fabrication du médicament, voire le retrait complet ou le rappel du médicament ;
- des amendes, des lettres d'avertissement ou des suspensions des études cliniques postérieures à l'approbation ;
- le refus par la FDA d'approuver des NDA en cours de procédure ou des avenants à des NDA déjà approuvées, ou la suspension ou la révocation d'autorisations de licence de médicaments ;
- la saisie ou la rétention de médicaments, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation de médicaments ; ou
- des mises en demeure ou le prononcé de sanctions civiles ou pénales.

La FDA réglemente strictement la commercialisation, l'étiquetage, la publicité et la promotion des médicaments mis sur le marché. La promotion des médicaments doit être conforme aux indications et mentions de l'étiquetage approuvées par la FDA. La FDA et les autres autorités réglementaires appliquent activement les lois et règlements interdisant la promotion des utilisations non conformes. La responsabilité de la Société pourrait être engagée sur le plan administratif, civil et pénal en cas de violation de ces lois et règlements.

Désignation de médicament orphelin

La FDA peut accorder la désignation de médicament orphelin aux médicaments destinés à traiter une maladie ou affection rare touchant moins de 200 000 individus aux États-Unis, ou si cette maladie atteint plus de 200 000 individus aux États-Unis et qu'il n'existe aucun espoir raisonnable de récupérer

les coûts de développement et de fabrication d'un médicament conçu pour une telle maladie ou affection aux États-Unis.

La désignation de médicament orphelin ouvre droit à des mesures d'incitation financière telles que d'éventuelles subventions permettant de couvrir les coûts des études cliniques, des avantages fiscaux et des exemptions de frais d'utilisation. En outre, si un médicament reçoit l'approbation de la FDA pour l'indication pour laquelle il a obtenu la désignation de médicament orphelin, ce médicament peut bénéficier d'une exclusivité commerciale pendant sept ans. La FDA ne pourra pas approuver d'autres demandes de commercialisation du même médicament pour la même indication pendant cette période d'exclusivité, sauf dans des circonstances limitées, comme la preuve de la supériorité clinique d'un autre médicament par rapport à celui bénéficiant de l'exclusivité.

Informations pédiatriques

Conformément à la loi sur l'équité en matière de recherche pédiatrique (PREA, *Pediatric Research Equity Act*), chaque NDA ou avenant aux NDA doit comprendre des données permettant l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament dans les indications revendiquées dans toutes les sous-populations pédiatriques concernées ainsi que des données justifiant de la posologie et de l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique pour laquelle le médicament est sûr et efficace. La FDA peut différer l'obligation de lui soumettre ces données ou accorder une dérogation partielle ou totale. Sauf dispositions contraires de la réglementation, la PREA ne s'applique pas aux médicaments visant une indication pour laquelle la FDA a accordé la désignation de médicament orphelin.

Réformes dans le domaine de la santé

Aux États-Unis comme dans d'autres pays étrangers, l'environnement législatif est en perpétuelle évolution. Certaines modifications législatives et réglementaires du système des soins de santé ayant eu lieu pourraient affecter les résultats d'exploitation actuels et futurs de la Société. En particulier, des initiatives ont été et continuent à être prises aux niveaux fédéral et étatique visant à réformer le financement des soins de santé et à diminuer leur coût. En mars 2010, aux États-Unis, la loi sur la protection des patients et les soins abordables (*Patient Protection and Affordable Care Act*), telle que modifiée par la loi sur la réconciliation entre les soins de santé et l'éducation de 2009 (*Health Care and Education Reconciliation Act of 2009*), ensemble, la PPACA, a été promulguée. Cette loi contient des mesures qui ont considérablement modifié le système des financements de soins de santé par le gouvernement et les assureurs privés.

Certaines dispositions de la PPACA ne sont pas encore entrées en vigueur et certains aspects de la PPACA ont fait l'objet de contestations judiciaires et au Congrès, et l'administration Trump a récemment essayé de faire abroger ou modifier certaines dispositions de la PPACA.

En outre, d'autres réformes et modifications législatives en matière de soins de santé ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis la promulgation de la PPACA. Par exemple, depuis la loi de contrôle budgétaire de 2011 (*Budget Control Act of 2011*) telle que modifiée, les prestataires sont assujettis à des réductions des paiements Medicare de 2 % par exercice fiscal jusqu'en 2027, à moins que d'autres mesures ne soient prises par le Congrès. La loi d'allègement fiscal de 2012 (*American Taxpayer Relief Act of 2012*) a réduit les paiements Medicare versés à certains prestataires et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans.

Par ailleurs, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue de la part du gouvernement. Cette surveillance s'est traduite par la réalisation de plusieurs enquêtes du Congrès et la proposition et promulgation de lois fédérales et étatiques, ayant notamment pour objectifs d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés

aux patients, de réduire le coût des médicaments couverts par Medicare et de réformer les méthodologies de remboursement des médicaments dans le cadre du programme gouvernemental. Au niveau fédéral, les propositions budgétaires de l'administration Trump pour l'exercice fiscal 2019 contiennent des mesures complémentaires concernant le contrôle des prix des médicaments et pourraient être promulguées dans le cadre de la procédure budgétaire de 2019 ou d'une autre législation future. Ces propositions incluent, par exemple, des mesures permettant dans le cadre des plans de la Partie D de Medicare, la négociation du prix de certains médicaments soumis à la Partie B de Medicare, d'autoriser certains États à négocier le prix des médicaments dans le cadre de Medicaid, et de supprimer le *partage des coûts* des médicaments génériques en faveur des patients à faibles revenus. De plus, l'administration Trump a publié un "*Blueprint*" visant à diminuer les prix des médicaments et réduire les dépenses directes de médicaments contenant des propositions supplémentaires en vue d'accroître la concurrence entre fabricants, d'augmenter le pouvoir de négociations de certains programmes fédéraux de soins de santé, d'inciter les fabricants à réduire le prix de vente de leurs produits et de réduire les dépenses directes des consommateurs en matière de produits pharmaceutiques. Le ministère de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (HHS, *United States Department of Health and Human Services*) a déjà lancé des consultations sur certaines de ces mesures et, en parallèle, a mis en œuvre d'autres mesures en application de son pouvoir réglementaire. Par exemple, les CMS ont annoncé en septembre 2018 qu'ils offriront aux Plans Avantage Medicare (*Medicare Advantage Plans*), à partir du 1er janvier 2019, la possibilité d'utiliser la thérapie par palier pour les médicaments couverts par la Partie B de Medicare. En octobre 2018, les CMS ont proposé une nouvelle règle relative aux publicités télévisées s'adressant directement aux consommateurs, prévoyant que si ces dernières concernent des médicaments sur ordonnance et produits biologiques pour lesquels le paiement par l'intermédiaire ou en vertu de Medicare ou de Medicaid est possible, le coût d'achat en gros (*Wholesale Acquisition Cost*) ou le prix de vente de ce médicament ou produit biologique devra être précisé dans la publicité. Alors que toute mesure proposée devra être validée par le biais de lois complémentaires pour être effective, le Congrès et l'administration Trump ont chacun indiqué qu'ils continueront de proposer et mettre en œuvre de nouvelles mesures législatives et/ou administratives pour maîtriser le coût des médicaments. Au niveau des États, les organes législatifs adoptent de plus en plus de lois et règlements d'application en vue de maîtriser le prix des produits pharmaceutiques et biologiques, notamment des contraintes liées au prix ou au remboursement des patients, des réductions, des restrictions concernant l'accès à certains produits, la divulgation des coûts liés à la commercialisation et des mesures de transparence, mais aussi pour encourager l'importation et les achats en gros.

En outre, le 30 mai 2018, le projet de loi sur le droit d'accès de certains malades en phase terminale à certains médicaments, dite *Trickett Wendler, Frank Mongiello, Jordan McLinn, and Matthew Bellina Right to Try Act of 2017* a été adopté. La loi prévoit notamment un cadre fédéral afin de permettre à des patients d'accéder à certains nouveaux médicaments expérimentaux pour lesquels la Phase I est terminée et faisant encore l'objet de vérifications en vue de l'approbation de la FDA. Dans certains cas, les patients éligibles peuvent bénéficier d'un traitement sans participer à un essai clinique et sans obtenir l'autorisation de la FDA dans le cadre du programme d'accès élargi de la FDA. En application de cette loi, un fabricant de médicaments n'a pas l'obligation de mettre ses médicaments à la disposition des patients éligibles.

1.2.2 Union européenne - Procédure d'approbation de l'EMA

Au sein de l'Union européenne, les produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Comme aux États-Unis, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à la condition qu'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") ait été délivrée par les autorités réglementaires compétentes.

Aussi bien aux États-Unis que dans l'Union européenne, les différentes phases de recherche préclinique et clinique sont soumises à d'importants contrôles réglementaires. Les essais cliniques de médicaments conduits au sein de l'Union européenne doivent être réalisés conformément aux normes édictées par l'Union européenne, aux réglementations nationales et aux directives sur les BCP de la

Conférence internationale sur l'harmonisation, ou CIH. Même si la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'Union européenne, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'Union européenne, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Pour améliorer le système actuel, une nouvelle réglementation, le Règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Ce Règlement vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Il a été publié le 16 juin 2014, mais ne s'appliquerait pas avant 2020 (l'entrée en vigueur de ce texte est conditionnée à la publication d'un avis de la Commission européenne sur le portail et la base de données de l'Union européenne (après la publication de la liste visée à l'article 83(2)). Jusqu'à cette date, la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques demeure en vigueur.

Sous le régime actuel, avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé par les autorités nationales compétentes ("**ANC**"), et un ou plusieurs comités d'éthique ("**CE**") dans chacun des États membres dans lesquels l'essai sera mené. Toutes les réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR, pour *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*), dues au médicament en cours d'expérimentation et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarées aux ANC et CE de l'État membre dans lequel elles se sont produites.

Autorisations de mise sur le marché de l'Union européenne

Dans l'Espace économique européen ("**EEE**"), les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à la condition d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché délivrée par les autorités réglementaires compétentes. Les autorisations de mise sur le marché peuvent être délivrées au moyen de différentes procédures.

Procédure centralisée

Une Autorisation de Mise sur le Marché ("**AMM**") centralisée est délivrée par la Commission européenne par le biais de la procédure centralisée, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain, ou ("**CHMP**"), et est valide dans tous les États membres de l'Union européenne et sur l'ensemble du territoire de l'EEE.

La procédure centralisée est obligatoire pour certains produits, notamment les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments pour maladies orphelines et les médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neuro-dégénératifs, du diabète, des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE, ou pour les produits constituant une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne.

Les AMM nationales, délivrées par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et couvrant uniquement leur territoire respectif, sont disponibles pour les produits qui ne sont pas concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Lorsqu'un médicament n'est pas soumis à la procédure centralisée obligatoire, le demandeur peut utiliser la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle pour obtenir une AMM dans un ou plusieurs pays de l'Union européenne. Dans ces cas, ce sont les autorités compétentes des États membres qui délivreront l'AMM.

Procédure décentralisée

Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun des États membres au moment de la demande, il peut obtenir une autorisation, de façon simultanée, dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée.

Dans le cadre de la procédure décentralisée, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence ("**EMR**"). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit ("**RCP**"), une notice et un projet d'étiquetage, qui sont envoyés aux autres États membres appelés les États membres concernés ("**EMC**"), pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RPC, l'étiquetage ou le conditionnement proposé par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c'est à dire l'EMR et les EMC).

En application des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétences des États membres de l'EEE évaluent le rapport risque/bénéfice du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

La Commission européenne peut également octroyer une "autorisation de mise sur le marché conditionnelle" préalablement à l'obtention des données relatives aux essais cliniques exigées dans le cadre d'une demande d'AMM complète. Ces autorisations conditionnelles de mise sur le marché peuvent être accordées à des produits candidats (y compris les médicaments désignés comme médicaments orphelins) si (i) le rapport risque/bénéfice du produit candidat est positif, (ii) s'il est probable que le demandeur sera en mesure de fournir les données exigées relatives aux essais cliniques, (iii) si le produit candidat répond à un besoin médical non satisfait et (iv) si, en termes de santé publique, la mise sur le marché immédiate du médicament entrainerait des avantages excédant les risques tenant au fait que toutes les données exigées n'ont pas encore été fournies. L'AMM conditionnelle peut être assortie d'obligations spécifiques à la charge du titulaire de l'AMM conditionnelle, notamment relatives à la réalisation d'études en cours ou nouvelles et à la collecte de données de pharmacovigilance. Les autorisations de mises sur le marché conditionnelles sont valables pour un an et peuvent être renouvelées annuellement si, après une évaluation de la nécessité de modifier ou d'ajouter des conditions et/ou obligations spécifiques, le rapport risque/bénéfice reste positif.

Désignation de médicament orphelin

L'article 3 du Règlement (CE) n° 141/2000, tel que modifié, prévoit qu'un médicament obtient la désignation de médicament orphelin au sein de l'Union européenne lorsque son promoteur peut établir :

- que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique n'affectant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'Union européenne au moment de l'introduction de la demande de désignation, ou que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, au sein de l'Union européenne, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie 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 dans l'Union européenne 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 au sein de l'Union européenne, ou, si une telle méthode existe, que le médicament procurera un avantage notable à ceux atteints de cette affection. En application du Règlement (CE) n° 847/2000 en date du 27 avril 2000 précisant les conditions d'appréciation 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 soumise par le promoteur à l'EMA à tout stade de développement du médicament.

Si en application de la procédure centralisée, une AMM a été délivrée pour un médicament orphelin en application du Règlement (CE) nº 726/2004, les autorités réglementaires ne pourront pas, pendant une période de dix ans, accepter une demande d'AMM, délivrer une telle autorisation ou accepter une demande d'extension d'une AMM existante, pour une même indication thérapeutique, en rapport avec un médicament similaire. Cette période peut toutefois être réduite à six ans si, à la fin de la cinquième année, il est établi eu égard au médicament concerné, que les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus satisfaits, et qu'il est ainsi démontré, sur la base des données disponibles, que le produit est suffisamment rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité de commercialisation.

En application du Règlement (CE) nº 1901/2006, toute demande d'AMM pour les médicaments nouveaux doit comprendre les résultats de l'ensemble des études tel que prévu par un plan d'investigation pédiatrique ("**PIP**"), convenu entre les autorités réglementaires et le demandeur, à moins que le médicament en soit exonéré en raison d'une dérogation ou d'un report (par exemple, si la maladie ou l'affectation visée se manifeste uniquement chez les adultes). L'EMA s'assurera que le demandeur s'est effectivement conformé au PIP convenu avant de débuter l'évaluation d'une demande d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée. Le demandeur et l'EMA peuvent, si nécessaire, modifier un plan d'investigation pédiatrique afin de faciliter la validation de l'AMM. Toutefois, ces modifications ne sont pas toujours possibles, leur adoption pouvant notamment faire l'objet de délais supplémentaires, conduisant à ce que le demandeur retire sa demande d'AMM et mène des études non-cliniques et cliniques supplémentaires. Les produits qui se voient octroyer une AMM suivant des essais cliniques pédiatriques réalisés conformément au PIP peuvent bénéficier d'une extension de six mois de cette protection en vertu d'un certificat de protection supplémentaire (s'il en existe un en vigueur au moment de l'approbation) ou, dans le cas d'un médicament orphelin, d'une extension de deux ans de l'exclusivité commerciale. Cet avantage propre au domaine pédiatrique est assujetti à des conditions précises et ne revêt pas un caractère automatique, y compris lorsque les données sont générées et transmises conformément au PIP.

La période d'exclusivité peut être portée à douze ans, notamment si l'AMM comprend les résultats d'études menées dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique convenu. Nonobstant ce qui précède, une AMM peut être délivrée pour la même indication thérapeutique à un médicament similaire si :

- le détenteur de l'AMM du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ;
- le détenteur de l'AMM du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes du médicament ; ou
- le second demandeur peut établir dans sa demande que le second médicament, même s'il est similaire au médicament orphelin initial ayant au préalable fait l'objet d'une autorisation, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur.

Le Règlement (CE) nº 141/2000 précité prévoit d'autres mesures d'incitation visant les médicaments orphelins, notamment une assistance à l'élaboration de protocoles. Le promoteur d'un médicament orphelin peut en effet, préalablement à l'introduction d'une demande d'AMM, demander l'avis de l'EMA sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. En outre, l'EMA établit une procédure relative au développement de médicaments orphelins, prévoyant une assistance de nature réglementaire pour la détermination du contenu de la demande d'autorisation. Il prévoit également que les médicaments désignés en leur qualité de médicament orphelin en application de ses dispositions bénéficient des mesures d'incitation adoptées par l'Union européenne et les États membres, destinées à promouvoir la recherche, le développement et 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.

1.2.3 Autres processus internationaux d'autorisation de mise sur le marché de médicaments

Bien que les données générées à partir d'essais cliniques réalisés aux États-Unis ou au sein de l'Union européenne peuvent être présentées à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sur certains marchés internationaux (tels que la Chine ou du Japon), les organismes de réglementation compétents pourraient exiger que des études cliniques supplémentaires soient menées sur le territoire concerné, et notamment des études visant les personnes appartenant à l'ethnie du territoire visé, préalablement au dépôt ou à l'autorisation de toute demande d'AMM relative à ces marchés.

1.2.4 Tarification et remboursement

D'importantes incertitudes existent quant au statut de la couverture et au remboursement de tout médicament qui obtiendrait les autorisations de mise sur le marché. Aux États-Unis et sur certains marchés internationaux, la vente des médicaments, dépendra en partie de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les autorités gouvernementales, des régimes de soin de santé, des compagnies d'assurance maladie privées et d'autres organismes. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament peut être indépendant du processus visant à établir le taux de remboursement du médicament pris en charge par le payeur. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, figurant sur une liste approuvée également appelée formulaire, qui pourraient ne pas inclure tous les médicaments approuvés par la FDA pour une indication donnée. En outre, la décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera appliqué.

En outre, aucune politique harmonisée de couverture et de remboursement n'existe aux États-Unis. Les organismes tiers payeurs tendent à suivre la politique de Medicare en la matière pour l'établissement de leurs taux de remboursement, à laquelle sont adossées leurs propres méthodes ainsi que des processus d'approbation ne rentrant pas dans le champ d'application de Medicare. Par conséquent, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un produit ne garantit pas la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat par d'autres tiers payeurs, la couverture et le remboursement de certains médicaments peut ainsi varier sensiblement en fonction du tiers payeur.

Au sein de l'Union européenne, les gouvernements influencent le prix des médicaments par le biais de normes relatives à la fixation des prix et au remboursement, ainsi que par le contrôle qu'ils opèrent sur les systèmes nationaux d'assurance-maladie qui financent une majeure partie des coûts de ces médicaments pour les consommateurs. Certains pays utilisent un système de listes positives et négatives, en vertu duquel les médicaments ne peuvent être commercialisés que lorsque le prix de remboursement a été accepté par le gouvernement. L'autorisation de remboursement ou de tarification dans certains pays est parfois conditionnée à la réalisation d'études cliniques dont le but est d'évaluer le rapport coût-efficacité d'un candidat médicament en comparaison avec les autres produits disponibles sur le marché. D'autres États membres permettent aux sociétés de fixer leurs propres prix pour les médicaments, mais surveillent et contrôlent leurs profits en contrepartie. Cette pression s'est intensifiée et tend à contribuer à une baisse générale des coûts de santé, particulièrement en matière de médicaments sur ordonnance. Par ailleurs, dans certains pays, les importations transfrontalières en provenance de marchés à bas prix exercent une pression commerciale supplémentaire sur la tarification au sein d'un pays.

1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et autres activités de la Société

Outre la FDA, de nombreuses autres autorités réglementaires aux États-Unis, à savoir les centres de services Medicare et Medicaid ("**CMS**"), certaines divisions du HHS, le ministère de la Justice, et des

autorités gouvernementales étrangères, étatiques et locales, légifèrent et réglementent notamment les ventes et promotions dans le secteur pharmaceutique. Ces lois et règlements peuvent avoir une incidence pour la Société, notamment concernant les programmes de recherche clinique, les activités de vente, de commercialisation et d'éducation proposées et les relations financières et d'affaires avec les futurs prescripteurs des produits candidats. De nombreuses exigences légales et règlementaires, notamment des lois fédérales, étatiques et étrangères en matière de lutte contre la corruption, les fausses déclarations, la confidentialité et la protection des données, décrites ci-dessous, peuvent avoir une incidence sur l'activité et les résultats actuels et futurs de la Société.

La FDA réglemente toutes les activités de publicité et de promotion des médicaments qui relèvent de sa compétence, avant et après qu'ils aient été approuvés. Seules les informations relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'un médicament approuvées par la FDA peuvent être reprises dans l'étiquetage. Néanmoins, les médecins ont le droit de prescrire des médicaments pour un usage qui n'est pas mentionné sur l'étiquette du médicament et qui diffère de ceux testés et approuvés par la FDA. Ces utilisations non conformes aux indications portées sur l'étiquetage du produit sont courantes pour l'ensemble du corps médical et reflètent souvent l'avis des praticiens selon lequel une telle utilisation du produit, représente le meilleur traitement pour les patients. La FDA ne réglemente pas les critères retenus par les professionnels de santé quant au choix des traitements, mais impose des restrictions strictes aux fabricants concernant les communications relatives aux utilisations non conformes. La promotion d'utilisations de médicaments hors indications peut également faire l'objet de sanctions, conformément aux lois sur les fausses allégations, telles que décrites ci-dessous.

Des lois relatives à la lutte contre la corruption, notamment, la loi fédérale anticorruption (*Anti-Kickback Statute*) qui s'applique aux articles et aux services remboursables en vertu des programmes de santé gouvernementaux tels que Medicare et Medicaid, interdisent à toute personne ou entité notamment de solliciter, recevoir, offrir ou payer en connaissance de cause et de manière intentionnelle une rémunération, directement ou indirectement, en vue d'inciter à, ou d'obtenir un échange, un achat, une location ou commande de biens, d'installations, d'articles ou de services remboursables, ou pour en arranger ou recommander l'achat, la location, ou la commande, partielle, ou totale, et ce en vertu d'un programme de santé fédéral. En raison de l'étendue des dispositions légales, des exceptions légales limitées et des *safe harbors*, ainsi que de l'insuffisance d'orientations sous forme de règlements, d'avis consultatifs émis par des agences, de directives de sous-réglementation et de décisions judiciaires portant sur les pratiques du secteur biopharmaceutique, il est possible que les pratiques de la Société soient contestées sur la base des lois anti-corruption ou autres lois similaires.

En outre, la réforme récente de la législation portant sur les soins de santé a renforcé ces lois. Par exemple, la PPACA, modifie notamment l'élément intentionnel de l'infraction, prévu dans la loi fédérale anticorruption (*Anti-Kickback Statute*) et la loi sur la fraude criminelle en matière de soins de santé, en précisant qu'il n'est pas nécessaire qu'une personne ou entité connaisse ces lois ou ait l'intention de les violer pour que l'infraction soit constituée. La PPACA indique également que le gouvernement a le droit de soutenir qu'une déclaration couvrant des articles ou des services résultant d'une violation de la loi fédérale anticorruption est constitutive d'une fausse déclaration ou déclaration frauduleuse au regard de la loi civile fédérale relative aux fausses allégations (*False Claims Act).* Les lois fédérales civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, interdisent, notamment à tout individu ou à toute entité de présenter ou d'inciter à la présentation pour paiement, en connaissance de cause et de manière intentionnelle, au gouvernement fédéral (y compris Medicare et Medicaid) des demandes de remboursement, de médicaments ou de services, qui sont fausses ou frauduleuses, des réclamations pour des articles ou des services non fournis comme prévu, ou des réclamations pour des articles ou des services non médicalement nécessaires. Les activités de la Société liées aux ventes et à la commercialisation de ses médicaments pourraient faire l'objet de contrôles en application de ces lois.

La loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins (*Physician Payments Sunshine Act*) impose à certains fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales de déclarer annuellement aux CMS tous les renseignements liés aux

rémunérations et à d'autres transferts de valeur effectués en faveur de médecins et d'hôpitaux universitaires, de même que les participations au capital et investissements détenus par les médecins et les membres de leur famille proche.

En outre, la Société pourrait être soumise à des lois étatiques équivalentes à chacune des lois et réglementations fédérales évoquées ci-dessus, notamment des lois étatiques relatives à la lutte contre la corruption aux fausses déclarations, qui pourraient s'appliquer à son activité et ses opérations, y compris, sans que la liste ne soit limitative; à la recherche, à la distribution, aux ventes et aux arrangements de commercialisation, ainsi qu'à la présentation de réclamations impliquant des articles ou des services de santé remboursés par tout tiers payeur, dont les compagnies d'assurance. Peuvent également être citées ici : les lois étatiques qui exigent que les sociétés pharmaceutiques se conforment aux directives du secteur biopharmaceutique et les directives de conformité applicables promulguées par le gouvernement fédéral limitant le cas échéant les paiements qui peuvent être faits aux prestataires de soins de santé, les lois étatiques qui exigent que les sociétés pharmaceutiques fournissent des rapports au niveau étatique contenant des informations sur la commercialisation, comme par exemple le suivi et la déclaration en cas de remise de cadeaux, d'indemnités et d'autres rémunérations et articles de valeur aux entités et professionnels de santé, les lois étatiques et locales exigeant l'inscription des représentants commerciaux pharmaceutiques, et les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé. La majorité de ces lois diffèrent les unes par rapport aux autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que la loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie (HIPAA, *Health Insurance Portability and Accountability Act*), ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

Les infractions aux textes précités peuvent entraîner des sanctions pénales, civiles et administratives, notamment des amendes et des sanctions pécuniaires, l'exclusion des programmes fédéraux de santé (dont Medicare et Medicaid), un risque de redressements, des dommages et intérêts contractuels, des atteintes à la réputation et l'imposition de *Corporate Integrity Agreement* ou la conclusion d'autres accords semblables avec des entités gouvernementales, qui pourraient notamment entraîner des exigences d'exploitation et de suivi supplémentaires rigoureuses pour les sociétés. Des sanctions et des pénalités similaires, ainsi que des peines d'emprisonnement peuvent également être imposées aux dirigeants et employés, notamment en application de la doctrine dite des "dirigeants responsables", y compris dans les situations où un administrateur n'a pas eu l'intention d'enfreindre la loi et n'était pas conscient de commettre une infraction. Compte tenu de la gravité des sanctions et amendes encourues par les sociétés et les personnes physiques lorsque ces dernières sont reconnues coupables, l'allégation de telles violations aboutit souvent à un accord transactionnel, pouvant comporter des sanctions civiles importantes pour la société et des obligations d'éthique d'entreprise supplémentaires, même si la société ou la personne physique faisant l'objet d'une enquête ne reconnaît pas avoir commis une infraction. Des restrictions semblables sont imposées sur la promotion et la commercialisation des médicaments dans l'Union européenne et dans d'autres pays.

1.3 Brevets et licences

1.3.1 Politique d'innovation

Les activités de recherche et développement ("**R&D**") sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis sa création, l'essentiel des ressources ont été consacrées aux activités de R&D permettant à la Société de disposer d'une plateforme technologique, d'équipes de recherche couvrant l'ensemble du processus de recherche de nouveaux candidats médicaments et d'équipes de développement rompues à la conduite d'études cliniques. La Société a également élargi son expertise technologique historique dans les récepteurs nucléaires aux facteurs de transcriptions et aux cibles épigénétiques, sources de nombreuses cibles thérapeutiques innovantes. Dès sa création la Société a focalisé ses efforts dans deux aires thérapeutiques à fort besoin médical que sont la fibrose et l'oncologie.

Les cibles thérapeutiques des programmes de recherche sont choisies pour traiter des pathologies à fort besoin médical et une population de patients bien identifiée dans laquelle la cible choisie participe au

développement de la pathologie. La Société a également identifié pour ses projets cliniques les plus avancés un potentiel dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la règlementation en vigueur autorisent un développement accéléré.

Ainsi grâce à sa plateforme, ses équipes et sa stratégie ciblée, la Société a rapidement construit un portefeuille de projets cliniques (lanifibranor et odiparcil), précliniques (YAP/TEAD) et établi deux partenariats de recherche, le premier avec AbbVie sur le récepteur nucléaire RORγ et le second avec Boehringer Ingelheim pour développer des nouveaux traitements pour l'IPF et d'autres maladies fibrotiques.

En complément de ses équipes de R&D, la Société s'est entourée d'experts scientifiques et a mis en place des collaborations académiques et industrielles qui lui apportent des compétences complémentaires pour l'avancement rapide de ses projets. Elle a notamment conclu des partenariats académiques avec des centres universitaires et des instituts de recherche de renom, comme l'Institut Curie (Paris, France).

La Société obtient régulièrement des financements non-dilutifs validant l'intérêt scientifique et commercial de ses projets.

Il est précisé que les deux projets en phase de recherche, à savoir (i) Epicure sur des inhibiteurs de deux cibles épigénétiques en collaboration avec l'Institut Curie avec pour objectif de valider deux nouvelles cibles épigénétiques en immuno-oncologie et (ii) NSD2, développé en interne, sur des inhibiteurs d'une enzyme épigénétique NSD2, ont été suspendus par la Société car jugés non prioritaires par rapport aux autres programmes en développement.

1.3.2 Brevets et demandes de brevets

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur pharmaceutique. Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et à l'international, notamment les composés, les dosages et les formules des candidats médicaments ainsi que les brevets et les autres de droits de propriété intellectuelle relatifs aux composés en phase de découverte et aux autres inventions technologiques et au savoir-faire de la Société. En complément des brevets, la Société se repose sur les secrets commerciaux, son savoir-faire et son innovation technologique continue, non brevetés, pour développer et maintenir sa position concurrentielle. La Société protège ses informations confidentielles, en partie, en utilisant des accords de confidentialité avec ses partenaires commerciaux, collaborateurs, employés et consultants et des accords de cession des créations développées avec ses partenaires commerciaux et des consultants sélectionnés. La dévolution des droits sur les inventions développées par les salariés à leur employeur est automatique en France, en application du Code de la propriété intellectuelle. Les salariés de la Société travaillant en R&D sont liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des créations développées à la Société.

Malgré ces mesures, les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient être contestés, invalidés, contournés, violés ou détournés, ou ces brevets et autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas être suffisant pour permettre à la Société de bénéficier des tendances de marché actuelles ou de d'obtenir un avantage compétitif. Par ailleurs, de tels accords de confidentialité et de cession peuvent être violés et la Société pourrait ne pas recevoir des dommages et intérêts adéquats pour une telle violation.

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

1.3.2.1 **Brevets**

La durée de validité des brevets dépend du régime légal applicable aux brevets dans les pays dans lesquels ils sont obtenus. Dans la plupart des pays dans lesquels la Société entend déposer des brevets pour protéger ses candidats médicaments, la durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de leur date de dépôt. Dans certains pays comme les États-Unis, l'Union européenne et le Japon, la durée de validité d'un brevet protégeant un médicament peut être prolongée pour tenir compte des délais réglementaires nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament. La Société prévoit de demander des extensions de brevets, le cas échéant, pour étendre la durée de validité des brevets relatifs à ses candidats médicaments. Toutefois, la Société ne peut garantir que les autorités compétentes seront d'accord pour autoriser cette extension et, en cas d'obtention, la durée de cette extension. La couverture géographique des différentes familles de brevet est fonction de l'importance stratégique du brevet. Pour les brevets les plus importants et pour lesquels les entrées en phase nationale dans les pays mentionnés dans la demande PCT (*Patent Cooperation Treaty*) sont intervenues, cette couverture comprend au minimum les États-Unis, le Japon et certains pays de l'Union européenne.

A la date du présent document de référence, la Société détient 13 familles de brevets en nom propre, représentant plus de 200 brevets et demandes de brevets en Europe, aux États-Unis et dans d'autres juridictions dont (i) s'agissant de lanifibranor, environ 80 brevets et demandes de brevet et (ii) s'agissant d'odiparcil, environ 84 brevets et demandes de brevet. Parmi ces 13 familles, 6 sont issues de l'héritage des Laboratoires Fournier et 7 sont directement issues de la recherche de la Société. La Société ne peut avoir la certitude qu'une demande de brevet particulière donnera lieu à un brevet dans une juridiction ni, si un brevet est accordé, que sa portée confèrera à la Société un avantage compétitif.

A la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, ces brevets ne font l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre eux.

Le portefeuille brevet de la Société est détaillé dans le tableau ci-après.

Technologie/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Molécule Lanifibranor	65 *Nouveaux dérivés de l'indole*	29/08/2006 ***13/10/2008	29/08/2026 *28/12/2026 **15/09/2027	**Délivré :** Europe[1] (n°06 608 258.5), Azerbaïdjan, Biélorussie et Russie (n°200800353/26), Afrique du Sud (n°2008/01886), Algérie (n°080198), Australie (n°2006286430), Canada (n°2,620,658), Chine (n°200680031158.9), Corée du Sud (n°10-2008-7004317), États-Unis (*n°12/039 324 et **n°12/795 148), Hong-Kong (***n°08111275.5), Inde (n°1023/DELNP/2008), Israël (n°189183), Japon (n°2008-528560), Kazakhstan (n°200800353/26), Malaisie (n°PI 20080428), Mexique (n°MX /a/2008/002969), Norvège (n°20080595), Philippines (n°1-2008-500322), Ukraine (n°a200802601) et Vietnam (n°1-2008-00511). **En cours d'examen :** Brésil (n°PI0615334-8) et Tunisie (n°SN08090).
Utilisation de la molécule Lanifibranor pour le traitement des fibroses	86 *PPAR compounds for use in the treatment of fibrotic diseases*	12/06/2015	12/06/2035	**Délivré :** États-Unis (n°15/318,533) **En cours d'examen :** Procédure Eurasienne (n°201692433) et Procédure Européenne (n°15 728 018.1) Afrique du Sud (n°2016/08281), Algérie (n°170016), Australie (n°2015273454), Brésil (n°BR 11 2016 029129 8), Canada (n°PCT/EP2015/063196), Chine (n°201580043674.2), Corée du Sud (n°10-2016-7034694), Egypte (n°1954/2016), Hong-Kong (n°17110293.4), Israël (n°249458), Inde (n°201617041655), Japon (n°2016-572615), Malaisie (n°PI 2016704567), Maroc (n°39528); Mexique (n°MX/a/2016/016534); Philippines (n°1-2016-502466), Ukraine (n°a 2016 12728), Vietnam (n°1-2016-04932) et Tunisie (n°TN2016/0535).

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

Technologie/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Composés dérivés de pyrrolpyridine (molécules "backups" de Lanifibranor)	66 *Nouveaux composés de pyrrolopyridine*	31/08/2006	31/08/2026	**Délivré** : Europe[2] (n°06 808 267.6), Kazakhstan et Russie (n°200800352/26), Afrique du Sud (n°2008/01885), Algérie (n°080207), Australie (n°2006286348), Canada (n°2 620 662), Chine (n°200680030042.3), Corée du Sud (n°10-2008-7003832), États-Unis (n°12/040 336 et 12/476 697), Hong-Kong (n°08111276.4), Inde (n°1451/DELNP/2008), Israël (n°189189), Japon (n°2008-528564), Malaisie (n°PI20080440), Mexique (n°MX/a/2008/003038), Norvège (n°20080497), Philippines (n°1-2008-500321), Ukraine (n°a200802662) et Vietnam (n°1-2008-00735). **En cours d'examen :** Brésil (n°PI0615335-6) et Tunisie (n°SN08091).
Utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79 *Utilisation d'odiparcil dans le traitement d'une mucopolysaccharidose*	03/10/2014	03/10/2034	**Délivré :** Europe[3] (n° 14 187 588.0), États-Unis (n°14/506239) et Hong-Kong (n°15109703.2), Ukraine (201690709/26), Azerbaïdjan (201690709/26), Biélorussie (201690709/26), Kazakhstan (201690709/26) et Maroc (n°38931), **En cours d'examen :** Procédure Eurasienne (n°2016/90709/26). Afrique du Sud (n°PCT/FR2014/052507), Algérie (n°160197), Australie (n°2014330977), Brésil (n°BR 11 2016 007306 1), Canada (n°292567), Chine (n°201480053707.7), Corée du Sud (n°10-2016-7008265), Egypte (n°515/2016), États-Unis (n°15/420 135), France (n°13 59657), Israël (n°244829), Japon (n°PCT/FR2014/052507), Malaisie (n°PI 2016701175), Mexique (PCT/FR2014/052507), Philippines (n°1-2016-500541), Tunisie (n°TN2016/0111), Ukraine (A 2016 03536) et Vietnam (n°I-2016-01198).

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

[3] Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse et Turquie.

Technologie/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Brevet Continuation in Part relatif à l'utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79cip *Utilisation de d'odiparcil dans le traitement d'une mucopolysaccharidose*	03/10/2014	03/10/2034	**Délivré** : États-Unis (15/420 135)
Brevet divisionnaire relatif à l'utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79div *Méthode de traitement de la mucopolysaccharidose*	03/10/2014 *24/01/2017	03/10/2034	**Délivré :** Europe[(3)] (n° 16 159 903.0). **En cours d'examen :** Hong-Kong (*n°17100906.4).
Molécule alternative d'Odiparcil (molécule "backup")	69 *Nouveaux dérivés de 5-thioxylopypyranose*	12/07/2007	12/07/2027	**Délivré :** Europe[(4)] (n°07 823 569.4), Australie (n°2007274106), Canada (n°2 658 256), Chine (n°200780025888.2 et n°201210021660.9), États-Unis (n°12/352 382), Hong-Kong (n°09108227.9), Japon (n°2009-518938) et Russie (n°200970120).
Molécules candidates ou à un stade précoce de développement de la famille NURR, destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives	75 *Utilisation de dérivés d'indole comme activateurs de NURR-1, pour leur application en tant que médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson*	*11/09/2009 **08/01/2010	*11/09/2029 **08/01/2020	**Délivré :** France (*n°09 56259 et **n°10 50107).
	76 *Nouveaux dérivés de type pyrrolopyridine benzoique*	07/01/2011	07/01/2031	**Délivre :** France (n°11 704 261.4).
	77 *Utilisation de dérivés de pyrrolopyridine comme activateurs de NURR-1, pour le traitement de la maladie de Parkinson*	08/01/2010	08/01/2030	**Délivré :** France (n°10 50098).

[(4)] Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Suisse et Turquie.

Technologie/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Molécules IVA341 et IVA342	44 *Nouveaux composés de l'indoline*	29/05/2006	29/05/2026	**Délivré :** États-Unis (n°11/947 998), Israël (n°187413) et Mexique (n°MX/a/2007/015070).
Molécules à un stade précoce de développement, de la famille YAP/TAZ-TEAD, destinées au traitement du diabète et de l'athérosclérose	88 *New compounds inhibitors of the YAP/TAZ-TEAD interaction and their use in the treatment of malignant mesothelioma*	14/10/2016	14/10/2036	**En cours d'examen :** Canada (3,001,397), Chine (201680069991.6), Corée du Sud (10-2018-7013410), États-Unis (15/767,156), Japon (2018-519723) et Procédure Européenne (16 788 468.3)
	89 *New compounds inhibitors of the YAP/TAZ-TEAD interaction and their use in the treatment of malignant mesothelioma*	06/04/2017	06/04/2037	**En cours d'examen :** Procédure européenne (n°17 305 410.7) et Procédure internationale (PCT/EP2018/058823)

(*) Ne prend pas en compte les brevets en cours d'examen dont les demandes n'ont pas été publiées à la date du document de référence.

1.3.2.2 Exclusivité réglementaire

La molécule lanifibranor s'est vu attribuer le 19 novembre 2014 par l'EMA, en Europe, et le 31 mars 2015 par la FDA, aux États-Unis, le statut de médicament orphelin pour le traitement de la SSc.

La Société a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA aux États-Unis, le 3 août 2017, et par l'EMA en Europe, le 13 juillet 2017, pour la molécule odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

La Société travaille également à obtenir, pour la molécule odiparcil, le statut de médicament orphelin pour le traitement des MPS I et II.

En vertu des dispositions du Règlement (CE) n° 141/2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") est accordée à un médicament orphelin, celui-ci bénéficie de fait, sous certaines conditions, d'une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe. Durant cette période, aucune AMM ne peut être octroyée à une molécule (de structure) 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.

Ces dispositions s'appliqueront à la molécule lanifibranor si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la SSc et à la molécule odiparcil si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la MPS VI.

1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence

1.3.3.1 Contrats de collaboration et de recherches

Recherche et développement en collaboration avec l'Institut Curie

En 2016, Inventiva et l'Institut Curie ont présenté à l'ANR un projet de collaboration nommé Hippocure : "*Development of inhibitors of the YAP/TEAD interaction for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and pleural malignant mesothelioma*", dont l'objet est de développer un inhibiteur de l'interaction YAP/TEAD pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ainsi que le mésothéliome pleural malin. En août 2016, le projet Hippocure a été retenu par l'ANR pour être subventionné. A ce titre, un nouveau contrat de collaboration entre la Société et l'Institut Curie a été signé le 16 janvier 2018 pour une durée de trente mois avec effet rétroactif le 1er octobre 2016.

Aux termes de ce contrat, les inventions et brevets couvrant des résultats développés en commun, appartiendront en copropriété aux parties selon une répartition qui reflètera l'apport intellectuel et financier des parties dans l'obtention desdits résultats.

Inventiva dispose d'un droit d'option accordé par l'Institut Curie pour acquérir moyennant un prix forfaitaire et définitif d'ores et déjà défini les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats propres de l'Institut Curie et sur sa quote-part de copropriété sur les résultats communs, brevetés ou non, dans tous domaines pour tous usages.

Contrat de Consortium avec la société Atrys et la société Xentech

Le projet TheraYAP a fait l'objet d'une demande de financement auprès du programme européen Eurostars en 2016 et a reçu une réponse favorable en août de la même année.

Le consortium TheraYAP ("*A tailored and rational approach for treating cancer patients with a YAP-TEAD inhibitor*") formé par Inventiva avec deux autres sociétés européennes de biotechnologie leaders dans leur domaine d'expertise (Atrys (Espagne) et Xentech (France)) vise à développer un médicament performant dans le traitement des patients pouvant présenter un cancer du poumon non à petites cellules, un mésothéliome pleural malin, un cancer du sein triple négatif, ou un cancer pédiatrique.

A cet effet un contrat de consortium a été signé le 24 août 2016 aux termes duquel chacune des parties s'engage à partager avec les autres un certain nombre de résultats ou connaissances propres, issus de leurs programmes de recherche. La durée du contrat est de 33 mois à compter de sa prise d'effet, à savoir le 1er octobre 2016. Les termes du contrat prévoient la possibilité pour une partie de se retirer du projet ou la possibilité d'exclure une partie défaillante du projet, sous réserve du respect de certaines conditions, notamment, l'accord du Secrétariat Eureka et des autorités nationales, le cas échéant.

Aux termes de ce contrat, tous les droits de propriété intellectuel afférents aux inhibiteurs YAP/TEAD, qu'ils soient découverts par Inventiva seul ou comme résultats conjoints avec les autres partenaires, seront la pleine propriété de la Société.

Recherche et développement en collaboration avec le Dr Kenneth Cusi et l'Université de Floride

La Société a annoncé en avril 2018, que le Dr Kenneth Cusi, Chef du Service d'Endocrinologie, Diabète & Métabolisme dans le Département de Médecine de l'Université de Floride à Gainesville, a choisi lanifibranor pour une étude clinique de Phase II lancée à l'initiative de l'Université de Floride.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lanifibranor sur les triglycérides intrahépatiques et sur la sensibilité hépatique à l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2

et de NAFLD. Un résultat positif renforcerait davantage la position de lanifibranor comme le médicament idéal pour la NAFLD et la NASH chez les patients atteints de diabète de type 2.

A ce titre, un nouveau contrat de collaboration entre la Société et l'Université de Floride a été signé le 4 avril 2018 pour une durée égale à celle de l'étude, la publication des résultats de cette dernière étant attendue au cours du premier semestre 2020.

Aux termes de ce contrat, les droits et titres de propriété intellectuelle portant sur des résultats développés par l'Université de Floride lui appartiendront et ceux portant sur des résultats développés en commun ou par l'Université de Floride sur la base de droits préalablement détenus par la Société appartiendront en copropriété aux parties. La Société disposera d'une option exclusive pour une période définie de négocier, à des conditions contractuelles raisonnables, une licence mondiale d'exploitation desdits droits et titre de propriété intellectuelle.

1.3.3.2 **Contrats de licence**

A la date du document de référence, la Société ne dispose d'aucun contrat de licence accordé par un ou plusieurs tiers.

A l'exception des licences de droits d'utilisation limités sur les brevets relatifs aux familles 66, 75, 76 et 77, détaillés dans le tableau figurant à la section 1.3.2 "*Brevets et demandes de brevets*" ci-dessus, que la Société a accordés et pourrait avoir à accorder à Boehringer Ingelheim, sous certaines conditions et conformément aux termes du contrat de partenariat signé avec Boehringer Ingelheim, la Société n'a concédé aucun contrat de licence à un tiers.

1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire des marques suivantes :

- la marque française verbale **INVENTIVA** n°11/3871316 déposée le 3 novembre 2011 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 24 février 2012);
- la marque française verbale **PANNASH** n°18/4460278 déposée le 11 juin 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 (enregistrée le 5 octobre 2018);
- la marque internationale verbale **PANNASH** n°1444061 déposée en enregistrée le 25 septembre 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 dans l'Union européenne et les Etats-Unis d'Amérique (en cours d'examen);
- la marque verbale canadienne **PANNASH** n°1926203 déposée le 19 octobre 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 (en cours d'examen);
- la marque semi-figurative inventiva n°12/3886944 déposée le 6 janvier 2012 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 27 avril 2012) ;
- la marque française verbale **INVENTIVA** n°18/4484891 déposée le 21 septembre 2018 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 11 janvier 2019); et
- la demande de marque semi-figurative inventiva n°18/4488245 déposée le 4 octobre 2018 en classes 5, 42 et 44 (examen en cours).

La Société est également titulaire des noms de domaine suivants :
- Inventiva-pharma.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharma.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventivapharma.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;

- Inventivapharma.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharmaceuticals.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharmaceuticals.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Nuceptos.net (ce depuis le 13/06/2013) ;
- Nuceptos.fr (ce depuis le 13/06/2013);
- Pannash.org (ce depuis le 11/06/2018); et
- Pannash.fr (ce depuis le 11/06/2018).

1.4 Contrats importants

Les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie (le "**Partenariat AbbVie**"), prévoyant notamment une collaboration afin d'identifier un antagoniste sélectif de RORγ par voie orale pour le traitement du psoriasis modéré à sévère ainsi que d'autres maladies auto-immunes. AbbVie réalise actuellement un essai clinique de Phase I portant sur ABBV-157, un candidat clinique développé au travers de la collaboration avec la Société. Au terme de ce partenariat, AbbVie est seul responsable, notamment d'un point de vue financier, de l'ensemble du développement clinique et de la commercialisation dans le cadre du programme RORγ.

Il est prévu aux termes du Partenariat AbbVie que la Société reçoive des paiements pour les prestations de recherches ainsi que des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étapes et de redevances sur les ventes. Au 31 décembre 2018, la Société a reçu un total de 16,3 millions d'euros sous forme de paiement de prestations de recherches et 5,5 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes. La Société pourrait recevoir jusqu'à 38,5 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes en lien avec le programme de traitement du psoriasis, 2 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes pour chaque approbation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament ou extension dans une nouvelle indication d'un médicament existant, ainsi que des redevances progressives d'un minimum de 4%. Ces redevances pourraient être réduites si AbbVie était contraint d'obtenir des licences, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un tiers, ou si un médicament générique concurrent était mis sur le marché, ou si le médicament est exploité dans un pays ou les droits de propriété intellectuelles étaient insuffisants. Les redevances seront versées produit par produit et pays par pays, jusqu'à l'expiration ou perte d'exclusivité de certains brevets. Une redevance additionnelle sera due à l'échéance du paiement des redevances et jusqu'à expiration des autres brevets définis.

La Société s'est engagée à s'abstenir d'entreprendre toute activité de recherche, développement et commercialisation de tout produit visant une des indications ciblées dans le cadre du Partenariat AbbVie, et ce pour une durée définie à compter de la fin de ce partenariat ou de la survenance de certains événements liés à de potentielles poursuites judiciaires relatives aux brevets concernés. La Société est aussi tenue par des clauses d'exclusivité, dont les modalités dépendent des étapes de développement relatives à la recherche, le développement ou la commercialisation de petites molécules antagonistes inverses de RORγ. Dans certaines circonstances, la Société pourrait être dispensée de ses obligations d'exclusivité et aura accès à l'ensemble des données précliniques portant sur le programme RORγ, ainsi qu'à une licence libre de toute redevance pour tout essai ou modèle développé par les parties dans le cadre de ce programme.

Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat. La Société octroie à AbbVie une licence à durée indéterminée et non-exclusive d'utilisation des droits de propriété intellectuelle mais uniquement sur les droits ayant pour objectif d'exploiter les produits provenant du partenariat. La Société est tenue d'assister AbbVie dans la préparation et la constitution du dossier de demande de brevets développés dans le cadre de ce partenariat ainsi que la défense de ses brevets en cas de contestation.

La durée initiale du Partenariat AbbVie était de 5 ans, et a été renouvelé en août 2017. La Société ne fournit désormais plus de prestations de services de recherches dans le cadre du programme RORγ et du Partenariat Abbvie à compter d'avril 2019.

AbbVie pourra mettre fin au contrat en cas de manquement grave, et peut mettre fin à tout aspect du Partenariat AbbVie, sans motifs, en respectant un préavis de 30 jours.

1.4.2 Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim

La Société a conclu en mai 2016 un accord de licence et de partenariat de recherche et développement avec Boehringer Ingelheim ("**BI**") dans le but de développer de nouvelles petites molécules pour le traitement de l'IPF et d'autres maladies fibrotiques (le "**Partenariat BI**"). Dans ce cadre, BI pourra sélectionner des composés et procéder à leur développement clinique conformément au programme conjoint de découverte de médicaments. BI a exercé son option pour développer conjointement de nouveaux traitements dans le cadre de ce programme en septembre 2017.

Il est prévu aux termes du Partenariat BI que la Société recevra des subventions de recherches et pourra recevoir des paiements lors de l'atteintes d'étapes règlementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 169 millions d'euros. La Société pourra également recevoir des redevances commerciales d'un minimum de 4% des ventes nettes des produits résultant de ce partenariat. Ces redevances pourraient être réduites si BI se voyait contraint d'obtenir des licences, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un tiers, ou si un médicament générique concurrent est mis sur le marché. Les droits de la Société sur ces redevances expireraient, produit par produit et pays par pays, au jour de l'expiration d'un brevet portant sur tel produit dans tel pays, ou 15 ans après la commercialisation d'un produit dans le pays concerné. Au 31 décembre 2018, la Société a reçu un montant cumulé de 2,3 millions d'euros de prestations de recherches et 3 millions d'euros sous formes de paiement d'étapes et d'un paiement initial.

La durée initiale du Partenariat BI est de 6 ans et peut être prolongée, à la discrétion de BI, pour trois périodes additionnelles de six mois. La Société ou BI pourra mettre fin au partenariat en cas de manquement au contrat, et BI pourra mettre fin au Partenariat BI, à sa discrétion, pays par pays et produit par produit, en respectant un préavis écrit de 6 mois. Dans ce cas, tous les droits de propriété intellectuelle relatifs aux produits concernés par la résiliation reviendront à la Société. Les paiements dus préalablement à l'expiration ou résiliation du Partenariat BI devront être honorés.

La Société et BI conservent leurs droits de propriété intellectuelle respectifs acquis préalablement au partenariat. Tout droit de propriété intellectuelle développé dans le cadre du Partenariat BI sera détenu conjointement par la Société et BI, BI ayant la responsabilité financière et le pouvoir de prendre toute décision relative à la conservation et la poursuite de ces droits de propriété intellectuelle. BI a le droit, mais non l'obligation, de faire respecter ces droits de propriété intellectuelle à sa charge. Dans le cas contraire, la Société pourrait intervenir.

La Société et BI s'octroient mutuellement une licence non exclusive, libre de redevance pour tous droits de propriété intellectuelle antérieurs et développés dans le cadre du Partenariat BI, si nécessaires à la réalisation des obligations respectives à laquelle sont tenues les parties selon le programme de recherche conjoint. Si un produit candidat entre en développement clinique de phase I, tous les droits de propriété intellectuelle développés conjointement seront transférés à BI.

La Société et BI sont soumis à des obligations d'exclusivité dans le cadre du partenariat BI. La Société et BI ne pourront, pour toute la durée du partenariat, travailler avec d'autres partenaires dans le but d'atteindre les objectifs du Partenariat BI. Au terme de ce partenariat et si un produit développé dans le cadre de cette collaboration entre en développement clinique de phase II, la Société restera soumise à des restrictions de recherches et de développement de produits similaires.

1.4.3 Les contrats de collaboration scientifique, d'essais cliniques et précliniques

1.4.3.1 Contrat de collaboration avec l'Université de Floride

Le 4 avril 2018, la Société a conclu un contrat de collaboration avec l'Université de Floride sur l'exécution d'une étude dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lanifibranor sur les triglycérides intrahépatiques et sur la sensibilité hépatique à l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

Par ce contrat d'une durée égale à celle de l'étude clinique visée, la Société s'est engagée à apporter son aide financière à l'Université et à fournir à ses frais à l'Université les quantités de lanifibranor nécessaire à l'exécution de cette étude clinique. En contrepartie, les résultats de cette étude clinique seront communiqués à la Société qui pourra en disposer pour de futurs dossiers de demande d'autorisation d'exécuter des études cliniques complémentaires sur la pathologie auprès d'instances réglementaires.

1.4.4 Contracts Research Organization (CRO)

1.4.4.1 Contrats avec Keyrus Biopharma, Quintiles, Covance et Orion Santé

La Société a conclu avec Keyrus Biopharma, Quintiles, Covance et Orion Santé afin d'assurer la conduite de l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Ces sociétés se répartissant des zones géographiques différentes.

Ces contrats sont conclus pour toute la durée de l'étude. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés dans le cadre de l'exécution de ces contrats durant l'étude clinique.

1.4.4.2 Contrats dans le cadre de l'étude de mesure de biomarqueurs chez des patients atteints de MPS VI

Afin de conduire l'étude de mesure de biomarqueurs sur des patients atteints de MPS VI, la Société a signé un certain nombre de contrats et notamment par le passé un contrat avec l'organisme à but non lucratif GreenWood Genetic Center visant à développer un test de mesure de l'accumulation lysosomale des GAGs chez les patients atteints de MPS VI. Le 23 octobre 2018 un nouveau contrat avec cet organisme a été signé afin de valider selon les règles de bonnes pratiques cliniques, une méthode de mesure des GAGs dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits issus de ces prestations.

1.4.4.3 Contrats avec PPD Global Limited, Orion Santé et ICTA

La Société a conclu le 7 novembre 2017 avec PPD Global Limited, un contrat de prestation de services et le 12 septembre 2017 un contrat cadre de prestations de services avec Orion aux termes duquel PPD Global Limited et Orion Santé interviennent en tant que CRO pour le compte de la Société afin de réaliser des prestations de faisabilité, d'enregistrement et suivi réglementaire et de monitoring sur l'étude clinique de Phase IIb iMProveS, chacune de ces sociétés prenant en charge des missions différentes et complémentaires. Le 16 janvier 2019, la Société a résilié le contrat avec Orion Santé avec effet le 28 février 2019 et a signé, en remplacement, un contrat de prestations de services avec la société ICTA.

La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

1.4.5 Contrat de services

La Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat cadre le 4 juillet 2014 visant à régir la fourniture de prestation de services par la Société. Le contrat cadre est d'une durée de 3 ans. Le droit de brevet ou à tout autre titre de propriété intellectuelle ou industrielle relatif aux résultats issus des services rendus par la Société demeure la propriété d'Enyo Pharma, à l'exception des éléments qui rapportent, contiennent ou utilisent les droits de propriété intellectuelle de la Société.

Le 27 juillet 2016, la Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat de prestation de services soumis au contrat cadre, ainsi que deux avenants modificatifs en date du 21 juin 2017 et 13 novembre 2017 ayant pour objet la mise en place par Inventiva d'un criblage virtuel d'une chimiothèque de molécules (*peptides virales*, cibles d'Enyo Pharma). Dans ce cadre, Inventiva est chargé de préparer les molécules en vue de leur criblage virtuel, de les expédier aux centres de criblage physique et enfin de s'assurer du stockage et de la conservation des composés chimiques. Ce contrat a pris effet le 27 juillet 2016 et arrivera à échéance le 31 mars 2019.

Dans le cadre de l'exécution de ce contrat, la Société a identifié pour Enyo Pharma des molécules ayant un fort potentiel pour Enyo Pharma pour devenir des médicaments et Enyo Pharma a confirmé sa décision auprès de la Société pour passer à la phase de développement en 2018 et qui a donné lieu au paiement par Enyo Pharma à la Société d'une rémunération forfaitaire versement échelonné tout au long de l'année 2018 et début 2019. Aucune obligation de résultat n'incombe à la Société.

2. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE

2.1 Facteurs de risques

Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent ou pourraient exister.

Inventiva a souhaité mettre en exergue cinq grandes catégories de facteurs de risque afin d'anticiper les évolutions réglementaires à venir en la matière. Ces cinq grandes catégories de risque sont celles (1) liées à l'activité de la Société, (2) liées à la dépendance de la Société à l'égard des tiers, (3) liées à l'organisation de la Société, (4) liées au cadre règlementaire et juridique et (5) liées aux aspects financiers. En outre, la Société a mis en avant sa politique en matière d'assurance et de couvertures des risques et a procédé à un état des lieux des litiges en cours à la date du document de référence.

La Société a en outre adopté une classification des risques basée sur leur importance relative, le premier facteur de risques de chaque section ci-dessous est ainsi, selon l'appréciation de la Société à la date du présent document de référence, le facteur de risque le plus important de ladite section. Néanmoins, la survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est susceptible de modifier cette hiérarchie dans le futur.

2.1.1 Risques liés à l'activité de la société

2.1.1.1 Risques liés au développement de candidats médicaments

La Société est une société de biotechnologie dont les produits les plus avancés sont au stade clinique et dont aucun n'a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (l "'**AMM**") à ce jour. La Société mène les programmes cliniques et précliniques suivants :

- lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique dont une étude de Phase clinique IIb "NATIVE" est en cours dans le traitement de la NASH avec des résultats attendus au premier semestre 2020 ;
- odiparcil, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de MPS et dont les résultats de l'étude de Phase IIa pour la MPS VI sont attendus au deuxième semestre 2019 ; et
- YAP/TEAD, projet préclinique développé par la Société dans le domaine de l'oncologie.

La Société développe également son activité au travers des collaborations avec AbbVie et Boehringer Ingelheim (se référer aux sections 1.1.7 "*Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes*" et 1.1.8 "*Collaboration avec Boehringer Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la société dans le domaine de la fibrose*" du document de référence).

La Société n'a pas encore démontré sa capacité à surmonter les risques et incertitudes auxquels les entreprises sont souvent confrontées dans des domaines nouveaux et en rapide évolution, tels que le secteur pharmaceutique. Par conséquent, la possibilité pour la Société de prévoir ses résultats d'exploitation ou ses perspectives commerciales est plus limitée que si elle avait un historique d'exploitation plus long ou des produits déjà commercialisés.

La stratégie de la Société repose sur l'élaboration d'un portefeuille de candidats médicaments et sur l'avancée des développements cliniques de ces candidats médicaments. Les efforts de recherche et de développement de la Société pourraient ne pas aboutir à un portefeuille de candidats médicaments efficaces, avec un profil d'innocuité favorable, et à leur mise sur le marché dès lors que le processus de développement de candidats médicaments est long, complexe, coûteux, et à l'issue incertaine. De manière générale, le temps de développement d'un médicament en santé humaine est long, souvent supérieur à 10 ans, entre la découverte de la molécule (candidat médicament) et la mise sur le marché des médicaments proprement dite.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir que les résultats des tests, essais précliniques et essais cliniques en cours ou qui seront menés lors de ces différentes phases, démontreront la tolérance, la sécurité et l'efficacité de ses candidats médicaments. Notamment, la Société a soumis auprès de la FDA les résultats des études d'innocuité (toxicologie et carcinogénicité) sur lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM en Europe et aux États-Unis. Tout retour négatif sur les résultats de ces études ou demande d'études supplémentaires pourrait retarder le développement de lanifibranor voire entrainer l'arrêt de son développement.

D'autres facteurs peuvent avoir un effet significatif défavorable sur le développement de nouveaux candidats médicaments :

- la sélection en amont des nouveaux produits ou de nouveaux domaines de développement et la décision de donner la priorité à tel ou tel candidat médicament en lui allouant des ressources financières supplémentaires pourraient s'avérer peu pertinentes, ne pas déboucher sur le lancement de nouveaux produits et détourner des ressources financières et humaines de meilleures opportunités ;
- les équipes de recherche et développement pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- le co-développement avec d'autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés ;
- de nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des candidats-médicaments ; et
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté.

Compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société et des risques mentionnés ci-dessus, la Société ne peut assurer que les candidats médicaments sur lesquels elle travaille ou sera amenée à travailler ne subiront pas de retards lors d'une des différentes phases précliniques ou cliniques, de la production ou de la commercialisation ou que leur développement ne sera pas arrêté.

Si la Société ne continue pas de développer ses candidats médicaments avec succès et ne commence pas à commercialiser ses candidats médicaments prochainement, elle devra faire face à des difficultés financières importantes.

La réalisation de l'un de ces risques aurait un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.1.2 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : lanifibranor et odiparcil

Lanifibranor, candidat médicament pour le traitement de la NASH et odiparcil, candidat médicament pour le traitement de certaines formes de MPS sont à la date du présent document de référence les seuls produits de la Société qui ont atteint le stade de développement clinique. A l'issue de l'évaluation du lanifibranor pour le traitement de la SSc dans cet essai clinique de Phase IIb FASST, la Société a décidé d'interrompre le développement de ses programmes cliniques dans la dcSSc notamment en raison des résultats publiés au mois de février 2019, qui n'ont pas atteint les critères primaires et secondaires d'évaluation.

Le développement de lanifibranor et odiparcil a exigé et continuera d'exiger de la Société des investissements conséquents en temps et en ressources financières, ainsi que la mobilisation d'une partie importante du personnel qualifié de la Société. Ce choix d'allocation des moyens humains et financiers de la Société pourrait ne pas conduire au développement de médicaments viables et détourner des ressources qui auraient pu être affectées à des programmes plus prometteurs.

Par ailleurs, l'avenir de la Société dépendra en grande partie des résultats obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur lanifibranor dans la NASH prévus au premier semestre 2020, et des essais cliniques de phase IIa sur odiparcil dans la MPS VI, dont les résultats sont attendus au second semestre 2019 qui permettront à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur lanifibranor et la poursuite des développements cliniques de Phase III. Si les résultats des essais sur lanifibranor dans la NASH et sur odiparcil dans la MPS ne permettaient pas d'atteindre les principaux critères d'efficacité et de sécurité, les perspectives de mise sur le marché de ces candidats médicaments seraient considérablement affectées.

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

2.1.1.3 Risques liés aux essais cliniques

La Société mène actuellement des programmes cliniques sur lanifibranor dans la NASH et sur odiparcil dans la MPS.

A chaque phase de développement clinique, la Société doit demander l'autorisation des autorités compétentes des différents pays en fonction de son plan de développement pour effectuer les essais cliniques, puis présente les résultats de ses études cliniques aux mêmes autorités. Les autorités peuvent refuser les autorisations nécessaires aux essais cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai, avoir des exigences complémentaires relatives, par exemple, aux protocoles d'étude, aux caractéristiques des patients, aux durées de traitement ou au suivi post-traitement, du fait de certaines divergences d'interprétation des résultats entre agences réglementaires locales et, le cas échéant, exiger des études supplémentaires. Tout refus ou décision des agences réglementaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement clinique des produits concernés.

En effet, la Société pourrait être confrontée à des retards imputables à de nombreux facteurs, en plus de ceux mentionnés ci-dessus, qui ne relèvent pas du pouvoir de la Société, tels que des difficultés à parvenir à un accord à des conditions acceptables avec les CROs et des sites d'essais cliniques, dont les termes peuvent être fortement négociés et varier considérablement d'un contrat à l'autre, des difficultés à obtenir l'approbation des divers comités d'éthique et autorités réglementaires. Des sites cliniques pourraient également s'écarter du protocole d'essai clinique ou encore arrêter un essai clinique.

La suspension ou l'arrêt des essais cliniques pourraient également intervenir notamment si l'essai n'était pas mené conformément aux exigences réglementaires ou aux protocoles cliniques définis par la Société ou si l'inspection par les autorités réglementaires révélait des problèmes d'innocuité ou des effets secondaires indésirables.

Les résultats obtenus lors des phases précliniques ne sont pas systématiquement transposables à l'homme. Aussi, au cours des essais cliniques de Phase I, II ou III, les candidats médicaments développés par la Société pourraient ne pas se révéler aussi efficaces qu'attendus ou engendrer des effets secondaires ou toxiques insoupçonnés. L'importance des effets secondaires engendrés par un candidat médicament ou sa moindre efficacité par rapport à des produits concurrents peuvent être des motifs suffisants pour justifier l'abandon de son développement.

De plus, des résultats décevants au cours des premières phases de développement ne permettent pas toujours de décider de la poursuite ou non d'un projet. La taille des échantillons, la durée des études et les paramètres étudiés peuvent ne pas être suffisants pour conclure définitivement, nécessitant alors de nouvelles investigations, susceptibles d'avoir un impact négatif sur les résultats de la Société. A l'inverse, des résultats prometteurs au cours des premières phases, et même après la conduite d'essais cliniques à un stade avancé, ne garantissent pas la bonne fin d'un projet.

Par ailleurs, la Société n'a pas procédé à des contrôles ou vérifications des développements précliniques et cliniques conduits par les laboratoires Abbott pour lanifibranor et odiparcil, antérieurement à leur acquisition par la Société en 2012. La Société tient pour acquis que ces développements avaient été menés conformément aux protocoles et normes réglementaires en vigueur et qu'Abbott avait interprété les données cliniques et résultats de ces études de manière précise et exacte. De la même manière, dans le cadre de l'étude menée en collaboration avec le Docteur Kenneth Cusi, la Société n'opère pas de contrôle des développements cliniques de cette étude, par conséquent il existe un risque quant à sa bonne réalisation.

La réalisation des essais cliniques et précliniques s'échelonne sur plusieurs années et s'avère très coûteuse. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon de ses programmes, entraînant la perte de l'investissement financier et de temps correspondant, ou leur poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires engagées permettent d'aboutir à la mise sur le marché du candidat médicament.

Si l'un ou plusieurs de ces risques venaient à se matérialiser, ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, les perspectives, la situation financière et le développement de la Société.

2.1.1.4 **Risques liés aux difficultés de recrutement des patients**

Identifier et recruter les patients pour participer aux essais cliniques est essentiel au succès de la Société.

Dans le cadre de ses essais cliniques, la Société peut rencontrer des difficultés à recruter et retenir des patients notamment (i) sur lanifibranor dans la NASH compte tenu du nombre important de patients nécessaires pour mener à bien les essais cliniques et compte tenu de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications et (ii) sur odiparcil dans la MPS compte tenu du nombre très limité de patients pouvant et acceptant de participer à un essai clinique. Ces difficultés persistantes pourraient avoir pour conséquence d'allonger sensiblement la durée des essais cliniques envisagés. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais peuvent, à tout moment, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante. De plus, la communication de résultats négatifs perçus comme moins favorables que les résultats de produits candidats concurrents, pourraient rendre difficiles, voire impossibles, le recrutement et la retenue de patients pour d'autres essais cliniques de ces candidats médicaments.

A titre d'illustration, la Société a récemment annoncé que l'obtention des données relatives à son essai clinique NATIVE de phase IIb en cours sur lanifibranor destiné au traitement des patients atteints de NASH pourrait être retardée au premier semestre 2020 en raison de retards dans le recrutement des patients. La Société a également constaté des retards dans le recrutement de patients atteints de MPS VI dans son essai en cours sur odiparcil dont les résultats sont désormais attendus au second semestre 2019. Par ailleurs, la Société n'exerce aucun contrôle sur le recrutement des patients dans le cadre de l'étude NAFLD en collaboration avec le Docteur Kenneth Cusi.

2.1.1.5 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments

Le développement de produits biopharmaceutiques, la réalisation d'essais cliniques, l'obtention d'autorisation de mise sur le marché et la capacité de fabriquer et commercialiser les candidats médicaments sont coûteux et requièrent des ressources importantes. Dans ce contexte, la Société envisage de conclure des accords de collaboration et/ou des accords de licence avec des groupes pharmaceutiques disposant d'une plus grande expérience et de ressources financières importantes avant le lancement des développements cliniques de Phase III pour son candidat médicament lanifibranor et potentiellement pour son programme YAP/TEAD afin de bénéficier des ressources (financières et logistiques) et des compétences nécessaires pour mener à bien le développement, la production et la commercialisation des produits de la Société. Dans les hypothèses où un accord de collaboration relatif au développement et à la commercialisation d'un candidat médicament serait conclu, la Société pourrait également conclure de nouveaux accords pour le développement et la commercialisation de ce candidat médicament dans des territoires autres que ceux couverts par le premier accord de collaboration.

En outre, la Société pourrait rencontrer des difficultés particulières pour trouver des partenaires pour lanifibranor et en particulier dans la NASH. En effet, l'arrêt du développement de certains agonistes de PPAR à la suite d'observations mettant en doute l'innocuité et la sécurité de certains médicaments pourrait engendrer chez les partenaires potentiels une perception négative ou des réticences de nature à empêcher ou à rendre plus difficile la conclusion d'accords relatifs au développement de candidats médicaments de la classe des PPAR tel que lanifibranor.

Si la Société ne parvenait pas à conclure de tels accords à des conditions raisonnables, cette dernière devrait alors trouver les ressources financières nécessaires, développer ses propres compétences en interne pour le développement, la production et la commercialisation de certains de ses produits ou serait amenée à mettre un terme au développement de certains programmes pour recentrer ses activités et/ou restructurer son organisation interne. La réalisation d'un tel risque pourrait retarder ou empêcher le lancement des développements cliniques de Phase III pour lanifibranor ainsi que des études cliniques de Phase III pour odiparcil, et retarder ou remettre en cause le développement et la commercialisation des produits issus de son portefeuille préclinique et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

De plus, les partenariats et accords de commercialisation sont complexes et nécessitent des ressources de temps importantes pour leur négociation, conclusion et mise en œuvre. Dans l'hypothèse où ces accords seraient conclus, ils pourraient (i) être conclus à des conditions économiquement moins favorables que celles anticipées par la Société, (ii) être résiliés ou ne pas être renouvelés par les partenaires, ou (iii) ne pas être pleinement respectés par ces deniers.

2.1.1.6 Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration

Les accords de collaboration conclus par la Société ou qui seront conclus à l'avenir, pourraient ne pas être un succès et/ou ne pas aboutir, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur les activités, le résultat d'exploitation, la situation financière et les perspectives de croissance de la Société. En outre, il est possible qu'un partenaire ne consacre pas suffisamment de ressources au développement ou à la

commercialisation d'un candidat médicament ou bien échoue dans cette mission, auquel cas le développement et la commercialisation de ce candidat médicament pourraient être retardés ou arrêtés, ce qui aurait des conséquences défavorables significatives pour la Société.

Dans l'hypothèse d'une collaboration avec un tiers pour le développement et la commercialisation d'un médicament, la Société pourrait être amenée à renoncer à tout ou partie de son contrôle sur le succès futur du candidat médicament au bénéfice de l'autre partie. Par exemple, dans le cadre du partenariat de recherche conclu avec AbbVie en 2012, AbbVie est seul responsable du développement clinique de tout produit candidat développé dans le cadre du contrat de collaboration et est propriétaire de tous les droits de propriété intellectuelle résultant de cette collaboration (se référer à la section 1.4.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du document de référence).

Par ailleurs, la Société n'aura qu'un contrôle limité quant aux moyens et efforts fournis par ses partenaires pour le développement et la commercialisation de ses produits. Toute défaillance de la part de ses partenaires aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement, ses résultats et ses perspectives.

Dans certains cas, la Société pourrait être tenue de continuer le développement d'un candidat médicament ou d'un programme de recherche dans le cadre d'une collaboration sans que la contrepartie reçue par la Société au titre du contrat ne soit suffisante pour couvrir les frais de développements.

La Société est soumise à des risques supplémentaires liées à sa dépendance à l'égard de collaborations avec des tiers dont la survenance pourrait faire échouer ces accords de collaboration. Des conflits concernant l'interprétation des données cliniques, la réalisation des étapes prévues, l'interprétation de modalités financières ou la propriété intellectuelle développée au cours de la collaboration pourraient survenir. Tout désaccord entre la Société et un partenaire pourrait entraîner l'un ou plusieurs des événements suivants :

- la réduction du paiement de redevances ou autres paiements que la Société estimerait dus dans le cadre de l'accord de collaboration correspondant (à titre indicatif, les paiements reçus dans le cadre du partenariat avec AbbVie ont représenté 26,8% du chiffre d'affaires de la Société en 2018 et ceux reçus dans le cadre du partenariat avec Boehringer Ingelheim ont représenté 31,8% des revenus de la Société en 2018);

- un partenaire pourrait entreprendre des actions dans le cadre ou en dehors du cadre de sa collaboration avec la Société pouvant avoir un impact négatif sur les droits ou avantages de la Société découlant du contrat de collaboration, y compris la résiliation de l'accord de collaboration à la discrétion du partenaire ; ou

- un partenaire pourrait refuser de tenir la Société informée du progrès des activités de développement et de commercialisation ou permettre la divulgation publique des résultats de ces activités.

La réalisation d'un de ces événements, et en particulier la réduction ou perte des financements attendus conformément à ces partenariats, pourrait retarder ou empêcher le développement ou la commercialisation des candidats médicaments et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.1.7 **Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**")**

A la date du présent document de référence, aucun des candidats médicaments développés par la Société n'a encore reçu d'autorisation de mise sur le marché de la part d'une quelconque autorité réglementaire et la Société pourrait ne jamais en obtenir.

En Europe et aux États-Unis, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

L'obtention de l'AMM par la Société ou par ses futurs partenaires commerciaux en charge de la procédure d'autorisation et de la commercialisation des candidats médicaments de la Société, suppose le respect de normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires. Par ailleurs, l'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit pas systématiquement ou immédiatement à l'obtention d'une AMM dans d'autres pays.

L'octroi de telles autorisations n'est en rien garanti et le refus ou le retrait de telles autorisations pourrait avoir un impact significatif sur le plan de développement envisagé des candidats médicaments concernés de la Société. Par exemple, il n'est pas garanti que la FDA approuvera les données d'essais cliniques menés à l'extérieur des États-Unis, ces derniers devront en tout état de cause être conformes aux conditions et réglementations de la FDA. En cas de refus, la Société pourrait être contrainte de réaliser des essais cliniques supplémentaires ce qui serait long et coûteux pour la Société et pourrait retarder ou mettre un terme définitif à sa capacité de développement et de commercialisation de ses candidats médicaments aux États-Unis.

Par ailleurs, certains investigateurs des essais cliniques de la Société peuvent également intervenir en qualité de conseiller scientifique ou de consultant de la Société et recevoir une compensation en contrepartie de ces prestations. Dans certaines circonstances, ces relations pourraient devoir être signalées à des autorités de régulation, lesquelles pourraient en conclure qu'il existe un conflit d'intérêt entre l'investigateur et la Société pouvant avoir une incidence sur l'interprétation des résultats de l'essai clinique. Cela pourrait entraîner un retard dans la procédure d'approbation des candidats médicaments et éventuellement conduire à un refus d'approbation.

La Société développe certains de ses candidats médicaments en combinaison avec une ou plusieurs thérapies approuvées ou expérimentales. Si l'EMA, la FDA ou des autorités réglementaires n'approuvaient pas ces traitements ou retiraient leur approbation, ou si des problématiques d'innocuité, d'efficacité, de fabrication ou d'approvisionnement apparaissaient avec les traitements que la Société a choisi d'évaluer en combinaison avec les candidats médicaments, la Société pourrait ne jamais obtenir l'approbation et la mise sur le marché de ses candidats médicaments.

A défaut d'obtention d'AMM, les candidats médicaments concernés ne pourront être fabriqués ou commercialisés par la Société ou ses partenaires futurs. En outre, un candidat médicament pourrait ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. Par ailleurs, bien que régulièrement obtenue, une AMM peut être suspendue, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication.

En outre, si après obtention d'une AMM par la Société ou ses partenaires ou licenciés, les produits de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, leur commercialisation et/ou leurs perspectives de marché seraient remis en cause. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces événements aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

2.1.1.8 **La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès**

A la date du présent document de référence, aucun candidat médicament de la Société n'a obtenu d'AMM.

Si la Société et/ou l'un ou plusieurs de ses partenaires commerciaux réussissent à obtenir une AMM et à maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, la Société ne peut garantir le succès commercial de ses produits dans la mesure où il est possible que :

- l’adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payeurs pourrait se révéler plus longue qu’anticipée ;
- les prescripteurs de soins pourraient ne pas toujours diagnostiquer les maladies traitées par les candidats médicaments développés par la Société ;
- la Société n’obtienne pas assez rapidement les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour ses produits lui permettant de bénéficier d’une position concurrentielle sur les marchés visés ;
- l'autorisation de mise sur le marché pourrait également être accordée pour un nombre limité d'indications, être restreinte à certaines populations ou être conditionnée à la réalisation d'essais cliniques couteux postérieurement à la commercialisation du candidat médicament ;
- les autorités de santé peuvent exiger que des avertissements relatifs à l’utilisation du produit soient ajoutés sur sa notice ou son emballage et imposent des conditions de publicité plus strictes ;
- la découverte, postérieurement à la commercialisation, d'éléments indésirables d'une gravité ou d'une fréquence qui n'avait pas été anticipée concernant un produit, ou des fournisseurs ou leurs processus de fabrication, ou le non-respect des exigences réglementaires, pourrait entraîner des restrictions d'utilisation du produit ce qui pourrait limiter l'intérêt thérapeutique et le potentiel commercial du produit sur ses marchés cibles, le rappel des produits, des amendes, la suspension des essais cliniques, etc ;
- le prix de commercialisation des produits pourrait être contesté par une autorité de santé locale.

Par ailleurs, le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d’acceptation des candidats médicaments de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- leur efficacité et la perception de leurs bénéfices thérapeutiques par les prescripteurs de soins et les patients ;
- leur innocuité telle que démontrée lors des essais cliniques ;
- le calendrier de leur mise sur le marché par rapport aux concurrents notamment ;
- l’absence de survenance éventuelle d’effets secondaires et d’interactions médicamenteuses indésirables une fois l’AMM obtenue ;
- la facilité d’utilisation des candidats médicaments, liée notamment à leurs modes d’administration ;
- les coûts de traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d’une stratégie de publication scientifique ;
- le soutien des leaders d’opinion dans les indications ciblées par la Société ;
- la perception des agonistes de PPAR comme un médicament dans le cas de lanifibranor ; et
- le développement d’un ou plusieurs produits concurrents pour les mêmes indications.

Même si les candidats médicaments développés par la Société sont susceptibles d’apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour dans les indications ciblées, une mauvaise pénétration du marché, résultant d’un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits soit directement, soit grâce aux redevances qui seront versées au titre des accords de collaborations et/ou accords de licence qu'elle viendrait à conclure avec des partenaires de l’industrie pharmaceutique. Une

telle situation aurait un impact défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

De même, la Société ne peut garantir que les hypothèses qu'elle a retenues pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise pour chacun de ses candidats médicaments se confirmeront, en particulier les niveaux de prix de remboursement et la part de marché de lanifibranor et odiparcil dans les indications visées par la Société. En cas de non réalisation de toute ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver défavorablement modifiée, ce qui aurait un impact négatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

2.1.1.9 **Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements**

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Les conditions de fixation du prix de vente et du niveau de remboursement des médicaments échappent largement au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux États et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir un taux de remboursement des médicaments satisfaisant.

Le remboursement par un tiers payeur peut dépendre d'un certain nombre de facteurs, et entre autres du fait qu'il est en droit de déterminer si l'utilisation d'un produit :

- est un avantage compris dans ses plans de couverture santé ;
- est sûre, efficace et médicalement nécessaire ;
- est adaptée au patient en question ;
- est économiquement rentable ; et
- ne s'inscrit pas dans une activité expérimentale ou une étude clinique.

La possibilité pour la Société de recevoir des redevances de ses futurs partenaires industriels sur la vente de ses candidats médicaments, notamment lanifibranor, et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur ses candidats médicaments dépendra de leurs conditions de remboursement.

L'obtention d'une prise en charge et d'une autorisation de remboursement d'un produit auprès d'un gouvernement ou d'un autre organisme tiers payeur est un processus long et onéreux, exigeant la présentation à ce payeur de données scientifiques, cliniques et économiques à l'appui de l'utilisation de ce produit.

Si un retard dans la procédure de négociation de prix entraine un décalage significatif de mise sur le marché, si un produit de la Société n'obtient pas un niveau de remboursement approprié ou si le prix et le taux de remboursement acceptés des médicaments commercialisés par la Société sont ultérieurement modifiés, la rentabilité de la Société s'en trouverait diminuée. La Société ne peut pas non plus garantir qu'elle ou ses partenaires réussiront à maintenir dans le temps le niveau du prix de ses produits, ni le taux de remboursement accepté par les tiers-payeurs. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement altérés.

2.1.1.10 **Risques liés à la concurrence**

Les industries biotechnologiques et pharmaceutiques font l'objet d'une concurrence importante et sont soumises à des changements technologiques rapides et significatifs. La Société a des concurrents en

Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, incluant d'importantes sociétés multinationales de l'industrie pharmaceutique, des sociétés biotechnologiques établies, des sociétés pharmaceutiques spécialisées et des universités et autres instituts de recherche, dont beaucoup ont des ressources financières, un personnel et des installations de recherche et développement plus importants que ceux de la Société. Certains disposent également d'une expérience plus significative dans la conduite d'essais précliniques et cliniques, la commercialisation et la fabrication des candidats médicaments que la Société.

En conséquence, la Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des médicaments alternatifs concurrençant avec succès les candidats médicaments de la Société, en termes d'efficacité, de sécurité, de facilité d'utilisation, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux candidats médicaments de la Société.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir que des concurrents n'obtiendront pas une AMM de leurs produits avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses propres produits. Car même si à la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, aucun traitement n'a obtenu d'AMM dans les indications ciblées par la Société à l'exception de traitements de substitution enzymatique dans le traitement des MPS I, II, IVa, VI et VII, certains de ses concurrents sont à un stade de développement clinique plus avancé et pourraient obtenir une AMM sur leurs médicaments avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses produits, leur faisant bénéficier ainsi d'une position concurrentielle forte sur les marchés visés.

Par ailleurs, des fusions et acquisitions dans le secteur des industries biotechnologiques et pharmaceutiques pourraient entraîner une concentration des ressources sur un nombre réduit de concurrents.

Allergan plc, Genfit S.A, Gilead Sciences, Inc. et Intercept parmaceuticals, Inc. mènent des développements cliniques de Phase III pour le traitement de la NASH, tandis que d'autres sociétés ont des candidats médicaments pour le traitement de la NASH qui sont à des stades de développements cliniques ou précliniques moins avancés. Les ERT constituent le traitement standard de la MPS. Les thérapies actuelles sont commercialisées par BioMarin Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. Des ERT supplémentaires, ainsi que des approches de thérapie génique pour traiter la MPS, sont à des stades divers de développement préclinique et clinique.

Par ailleurs, la stratégie de la Société implique la conclusion de partenariats avec d'autres organismes ou sociétés, pour le développement et la commercialisation de produits, et des organismes de recherche ou d'autres laboratoires pour l'accès à des technologies et des cibles innovantes. Or, il existe également une forte concurrence entre ces différents acteurs, dont la Société, qui cherchent de tels partenaires.

La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits et par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société.

2.1.1.11 **Risques liés à la perte du statut de médicament orphelin**

La Société a reçu le statut de médicament orphelin pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI. La Société entend poursuivre ses demandes de statut de médicament orphelin pour ses candidats médicaments futurs et pour les indications dans la MPS autre que la MPS VI. En outre, la Société anticipe également l'obtention de la désignation de maladie pédiatrique rare (*Rare Pediatric Disease Designation*) pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

De manière générale, tout médicament désigné comme orphelin qui obtient une AMM bénéficie d'une exclusivité commerciale de dix ans dans l'Union européenne et de sept ans aux États-Unis. Les

autorités règlementaires compétentes s'abstiennent durant cette période d'accepter pour la même indication thérapeutique une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc en principe être mis sur le marché durant cette période.

Toutefois, pendant la période d'exclusivité, les concurrents pourraient obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments ayant des composants moléculaires actifs différents pour la même indication que pour le médicament orphelin autorisé, ou pour des médicaments ayant le même composant moléculaire actif que le médicament orphelin autorisé, mais pour d'autres indications. Par ailleurs, si un médicament orphelin désigné recevait une autorisation de mise sur le marché pour une indication plus large que la maladie ou l'affection rare pour laquelle il a reçu la désignation de médicament orphelin, il perdrait l'exclusivité.

Si le statut de médicament orphelin venait à être retiré, notamment s'il était établi, préalablement à l'octroi d'une AMM, que les critères de désignation, en particulier l'incidence de la maladie, l'absence de traitement autorisé pour cette maladie, ou s'il en existe, l'apport d'un bénéfice notable aux malades, n'étaient plus remplis, le produit ne pourrait plus bénéficier de cette période d'exclusivité.

Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir la désignation de médicament orphelin pour un candidat médicament en développement, de conserver cette désignation pendant la période applicable ou d'obtenir et de maintenir l'exclusivité d'un médicament orphelin, son aptitude à générer des ventes suffisantes du candidat médicament pour compenser ses frais de développement pourrait s'en trouver affectée, ce qui aurait un impact négatif sur les résultats d'exploitation et la situation financière de la Société.

2.1.1.12 **Risques liés au caractère dangereux de certaines activités de la Société**

La Société est assujettie à un ensemble de lois et de règlements, en France et à l'étranger, relatifs à l'environnement, la santé et la sécurité, à l'obtention d'autorisations notamment concernant les procédures de laboratoires, les activités de décontamination et la manutention, le transport, l'utilisation, le stockage, l'assainissement, le traitement et l'élimination des matières et déchets dangereux. Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats médicaments, les salariés de la Société sont amenés à manipuler des substances dangereuses et inflammables, y compris chimiques, lesquelles produisent des déchets et produits dangereux. La Société contracte habituellement avec des tiers pour la gestion de l'élimination de ces déchets. Néanmoins, la Société ne peut exclure le risque de contamination ou de blessure tant sur son site que sur les sites d'élimination des tiers. La Société pourrait voir sa responsabilité engagée et des sanctions civiles et pénales prononcées à son encontre, ce qui pourrait nuire à son activité. Les couvertures d'assurances couvrant les risques inhérents à son activité pourraient ne pas couvrir intégralement les dommages subis ou les pénalités prononcées.

Par ailleurs, la Société est contrainte de réaliser des investissements en matière de santé, d'environnement et de sécurité de ses employés afin de se conformer aux lois et règlements en vigueur. En cas de modifications de ces lois et règlements, la Société pourrait être obligée d'acquérir de nouveaux équipements, d'adapter ses laboratoires ou d'engager des dépenses importantes. Le non-respect de ces lois et règlements pourrait entraîner des conséquences graves pour la Société telles que des pénalités financières importantes et le rejet, la suspension ou le retrait des AMM sur ses médicaments. L'activité de la Société et, à terme, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement pourraient s'en trouver considérablement diminués.

2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers

2.1.2.1 La perte de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats notamment avec des centres universitaires et instituts de recherche publics et privés, comme l'Institut Curie dans le cadre du programme YAP/TEAD, mais aussi avec des professionnels du corps médical, comme le Docteur Kenneth Cusi pour l'étude de lanifibranor chez des patients diabétiques avec NAFLD, pour mener certaines de ses activités de recherche et développement. Si l'un de ces partenaires venait à ne pas respecter ou à résilier son contrat avec la Société ou venait, de toute autre façon, à ne plus travailler efficacement avec la Société, la recherche, le développement ou la commercialisation des produits envisagés dans le cadre de ces partenariats pourraient être retardés ou arrêtés. En cas de résiliation d'un des partenariats conclus par la Société, ou dans l'hypothèse où la Société se trouverait dans l'impossibilité de renouveler lesdits partenariats à des conditions acceptables, cela pourrait avoir un impact négatif sur ses activités et ses perspectives.

2.1.2.2 La Société est dépendante de ses sous-traitants pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques

La Société sous-traite la conduite de certains de ses essais précliniques et cliniques sur lanifibranor à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*), le monitoring des études cliniques de Phase IIb dans la NASH, pour le monitoring de l'étude clinique de Phase IIa dans la MPS VI et pour la préparation de l'étude de Phase I/II avec odiparcil. En effet, la Société fera aussi appel à des sous-traitants pour la conduite d'études précliniques et cliniques sur odiparcil.

La Société a la responsabilité de s'assurer que chacun de ses essais cliniques et études est mené conformément au protocole applicable et aux exigences légales, réglementaires et normes scientifiques en vigueur. La dépendance de la Société à l'égard des CROs, des sites cliniques et des chercheurs ne la dispense pas de ses responsabilités réglementaires.

La Société ne contrôle pas les CROs et autres sites cliniques et elle n'a qu'une influence limitée sur la réalisation de leur mission. De plus, une partie significative des essais cliniques des candidats médicaments de la Société est conduite hors de France ce qui complique l'implication et le pouvoir de contrôle de la Société. Néanmoins, si l'un des CROs, site clinique ou chercheur travaillant avec la Société ne se conformait pas aux normes applicables, les données résultant des essais cliniques pourraient être irrecevables et les autorités pourraient exiger la conduite d'essais cliniques supplémentaires avant d'approuver un candidat médicament.

Certains CROs ont la possibilité de mettre fin au contrat les liant à la Société, notamment dans les cas où il serait démontré que la sécurité des sujets participants aux essais cliniques justifierait une telle interruption, si la Société cédait le contrat à des créanciers ou si elle était liquidée.

Toute défaillance ou retard de ces CROs pourrait avoir des conséquences sur le calendrier, voire la poursuite des études précliniques et cliniques sur les candidats médicaments lanifibranor et odiparcil, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants ou de mésentente avec ces derniers, la Société pourrait ne pas être capable de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires dans les délais nécessaires et/ou à des conditions commerciales acceptables et donc de poursuivre des études précliniques et cliniques sur les candidats médicaments lanifibranor et odiparcil.

De tels évènements pourraient avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

2.1.2.3 La Société est dépendante de ses sous-traitants pour la fabrication de ses candidats médicaments

A la date du présent document de référence, la Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais cliniques et précliniques et n'envisage pas d'acquérir l'infrastructure ou la capacité en interne de fabrication des candidats médicaments. La Société doit recourir en grande partie à des CMOs (*Contrat Manufacturing Organization*) pour leur fabrication et notamment la synthétisation des molécules et le conditionnement des produits.

Les installations utilisées par les sous-traitants de la Société ou autres tiers pour fabriquer ses candidats médicaments sont soumises aux inspections de pré-approbation des autorités de réglementation compétentes. En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants ou de mésentente avec ces derniers, la Société pourrait ne pas être en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires dans les délais nécessaires et/ou à des conditions commerciales acceptables. En conséquence, la Société pourrait ne pas pouvoir continuer à développer, faire produire, puis commercialiser ou faire commercialiser ses candidats médicaments à temps et/ou de manière compétitive.

De plus, les contrats conclus par la Société avec ces prestataires contiennent des clauses limitatives ou exclusives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourra pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de défaillance.

En outre, le recours à des prestataires pour la fabrication de ses candidats médicaments crée des risques supplémentaires, à savoir :

- le non-respect des normes règlementaires de qualité par les CMOs ;
- les retards de production et de livraison des ingrédients pharmaceutiques actifs ;
- les difficultés à fournir les quantités cliniques nécessaires ;
- le non-respect par les CMOs des lois et règlements ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces CMOs pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Bien que la Société ne contrôle pas la mise en œuvre du processus de fabrication, si des candidats médicaments fabriqués par des prestataires tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être prononcées à son encontre. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des dommages et intérêts, le refus des instances réglementaires de lui laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder les AMM sur ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles, la mise en cause de sa responsabilité du fait des produits (se référer à la section 2.1.4.5 "*Risques liés à la responsabilité du fait des produits*" du présent document de référence) et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif significatif sur son image, ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

Dans la mesure où la Société changerait de prestataires pour ses candidats médicaments, elle pourrait devoir obtenir la validation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. L'obtention de cette validation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel qualifié de la Société au détriment d'autres activités. Si la nouvelle validation devait être refusée, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre prestataire, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un impact négatif significatif sur ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

2.1.2.4 L'approvisionnement en matières premières spécifiques et composants nécessaires à la réalisation des essais cliniques et précliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti

La Société est dépendante de ses fabricants pour l'approvisionnement en diverses matières premières nécessaires pour la production des lots expérimentaux requis pour la conduite de ses essais précliniques et cliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules).

La Société entend conclure des contrats commerciaux de longue durée afin de garantir l'approvisionnement en diverses matières premières. Il n'existe cependant aucune garantie que ces contrats soient conclus ou qu'ils le soient à des conditions commerciales favorables pour la Société.

La Société est également dépendante d'un nombre très limité de fournisseurs pour la fabrication de certaines matières premières et composants pour lanifibranor et odiparcil et avec lesquels aucun contrat de longue durée n'a été conclu ce qui pourrait exposer la Société à une augmentation des prix. La Société ne peut pas garantir que ses fournisseurs resteront en activité, auront une capacité ou un approvisionnement suffisant pour répondre à ses besoins ou encore qu'ils ne seront pas rachetés par ses concurrents ou par une autre société qui ne souhaiterait pas poursuivre le contrat liant le fournisseur à la Société. Ces fournisseurs pourraient ne pas être en mesure de répondre à ses futures demandes d'essais cliniques ou de vente commerciale, ou ne pas souhaiter y répondre. Ils pourraient également approvisionner la Société avec des matières premières et composants défaillants, ce qui porterait gravement atteinte à la réputation de la Société.

La mise en place d'un contrat d'approvisionnement supplémentaire ou de remplacement le cas échéant, est un processus qui peut s'avérer long et il pourrait être difficile de trouver des fournisseurs se conformant à toutes les exigences réglementaires requises pour la fabrication des candidats médicaments de la Société. Par ailleurs, si la Société était en mesure de trouver un fournisseur de remplacement, celui-ci devrait être qualifié et son approbation par les autorités réglementaires pourrait être nécessaire ce qui engendrerait des retards supplémentaires.

La Société n'a pas, à la date du présent document de référence, encore identifié et sécurisé de source d'approvisionnement alternative.

Par ailleurs, en cas d'obtention d'une AMM pour un de ses candidats médicaments, la Société devra faire face à un besoin d'approvisionnement en matières premières plus important auquel ses fournisseurs actuels pourraient ne pas être en mesure de faire face, ce qui pourrait retarder la commercialisation du médicament et, par conséquent, affecter la capacité de la Société à générer des revenus.

Toute défaillance ou tout retard de ses fournisseurs pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite des études précliniques et cliniques et en conséquence pourrait retarder la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un impact négatif significatif sur ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société

2.1.3.1 Risques liés à la dépendance de la Société vis-à-vis de certaines personnes clés et à la difficulté d'attirer du personnel qualifié

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants, et de son personnel scientifique qualifié et en particulier de Frédéric Cren, Président Directeur Général, et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique dont les services sont indispensables à la bonne mise en œuvre des stratégies d'acquisition, de développement et réglementaires des candidats médicaments.

L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes pourrait entraîner des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, d'autant plus importante en cas de transfert à la concurrence, pouvant altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Pour prévenir ce risque, la Société a souscrit une assurance dite "homme clef" (police d'assurance invalidité permanente/décès). Cependant, la Société ne peut garantir que celle-ci s'avèrera suffisante pour compenser les préjudices subis.

A mesure que la Société avancera dans ses programmes et étendra le champ de ses activités, celle-ci pourra être amenée à recruter de nouveaux salariés possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, les procédures de remboursement, les ventes et le marketing. Dans le cadre du recrutement et de la fidélisation de son personnel qualifié, la Société se trouve confrontée à une concurrence intense de la part d'autres sociétés du secteur, d'universités, d'établissements de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organismes. Dans ces conditions, la Société ne peut garantir sa capacité à recruter et/ou à conserver son personnel qualifié à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

L'incapacité de la Société à attirer ou retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre globalement ses objectifs et en conséquence avoir un impact négatif sur ses activités, ses résultats, sa situation financière, ses perspectives et sa capacité de développement.

2.1.3.2 **Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution**

La Société ne dispose pas à ce jour des moyens et infrastructures requis pour la vente, le marketing et la distribution de ses candidats médicaments. En cas de succès du développement de lanifibranor, d'odiparcil ou tout autre candidat médicament de la Société, elle pourrait devoir mettre en place sa propre structure de vente, de marketing, de pharmacovigilance et de négociation des prix nécessitant une adaptation de sa structure organisationnelle, le recrutement d'équipes dédiées et qualifiées et en conséquence l'engagement de dépenses supplémentaires significatives. Ses salariés pourraient ne pas parvenir à approcher à des chercheurs et autres médecins pour lesquels les candidats médicaments de la Société pourraient être une option dans le traitement de leurs patients, les voies de distribution pourraient être restreintes ou des coûts et dépenses imprévus, relatifs à l'infrastructure de commercialisation, pourraient survenir. Si la Société n'arrivait pas à mettre en place une telle structure ou si des retards intervenaient dans l'organisation des moyens de commercialisation et de distribution, cela pourrait avoir un effet défavorable sur la commercialisation de ses produits et impacter négativement l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le cadre de la commercialisation de ses candidats médicaments pour une indication avec des besoins médicaux importants, la Société sera amenée à conclure des accords de licence avec des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires. Mais il est possible que :

- la Société ne parvienne pas à conclure d'accords de licence pour la commercialisation de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ; ou
- de tels accords soient remis en cause ; ou
- les partenaires rencontrent des difficultés ou ne mettent pas en œuvre toutes les ressources nécessaires au succès commercial des produits de la Société ; ou
- des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant des produits concurrents de ceux de la Société. Se référer à la section 2.1.1.5 "*Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments*" du présent document de référence.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

2.1.3.3 **Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers**

La rentabilité future de la Société dépendra, en partie, de sa capacité ou de la capacité de ses futurs partenaires à commercialiser ses produits candidats sur des marchés autres que le marché français, notamment aux États-Unis et en Europe. Si la Société ou ses futurs partenaires commercialisent les produits candidats de la Société sur des marchés étrangers, ils seront soumis à des risques et incertitudes additionnels dont notamment :

- des risques d'ordre économique ou financiers liés à un contexte politique instable, à l'inflation, aux droits de douanes, aux barrières tarifaires, aux restrictions à l'importation et à l'exportation et aux autres mesures de protection commerciale, à la fluctuation des taux de change et au contrôle des changes ;
- des difficultés liées à l'adhésion de la communauté médicale, notamment les professionnels de santé et leaders d'opinion locaux, et des patients, compte tenu des différences dans les pratiques et habitudes médicales et du caractère incertain ou inadéquat des régimes de remboursement existants localement ;
- des difficultés liées à l'environnement réglementaire local, complexe et changeant, en particulier dans les domaines juridique, fiscal et comptable ainsi qu'en droit du travail et de l'immigration notamment pour les employés de la Société ou de ses futurs partenaires qui seraient amenés à vivre ou à voyager à l'étranger ;
- des risques liés à une protection des droits de propriété intellectuelle moindre dans certains pays et à la prévalence ainsi induite d'alternatives génériques ; et
- des difficultés liées aux contraintes spécifiques de certains marchés, comme des délais d'expédition plus longs, un recouvrement des créances plus difficile, des incertitudes sur la main d'œuvre dans des pays où les conflits sociaux sont courants, ou encore la barrière de la langue pour les formations techniques.

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

2.1.3.4 **Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance**

Si les efforts de recherche et développement entrepris par la Société lui permettent de continuer de découvrir des produits candidats, que le développement de ses candidats médicaments continue de progresser, que la Société poursuit sa croissance et le développement de ses infrastructures médicales et commerciales, des investissements supplémentaires significatifs, en termes de personnel, de management et de ressources seront nécessaires. L'atteinte des objectifs fixés par la Société en matière de recherche, développement et commercialisation dépend de sa capacité à répondre efficacement à ces demandes et à développer son organisation interne, à étendre ses systèmes et équipements pour répondre à la croissance anticipée par la Société.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives. Par ailleurs, la Société pourrait acquérir des entreprises, activités et des produits en complément ou en supplément de ses activités existantes. La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera à même d'identifier les meilleures opportunités ni de réaliser ces acquisitions, pas plus qu'elle ne peut assurer qu'elle parviendra à intégrer avec succès les entreprises ou activités ainsi acquises.

Toute acquisition comporte également un risque lié à la valorisation et aux passifs non déclarés. La Société pourrait également devoir recourir à des emprunts pour financer de telles acquisitions ce qui ferait peser sur la Société des coûts significatifs.

2.1.3.5 Risques liés à l'influence significative de certains actionnaires sur l'activité et la stratégie de la Société

Frédéric Cren, Président Directeur Général, et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique exercent une influence significative sur la Société. En effet, Frédéric Cren et Pierre Broqua, disposent ensemble, à la date du présent document de référence, de 43,8% du capital social et d'un droit de vote double sur leurs actions, représentant 61% des droits de vote. Agissant de concert, ils ont la faculté de prendre des décisions importantes concernant notamment la nomination des administrateurs, l'approbation des comptes annuels, la distribution de dividendes, ainsi que la modification du capital et des statuts de la Société.

2.1.4 Risques règlementaires et juridiques

2.1.4.1 Risques liés à un cadre légal et réglementaire de plus en plus contraignant

A la date du présent document de référence, aucun des candidats médicaments développés par la Société n’a encore reçu d’autorisation de mise sur le marché de la part d’une quelconque autorité réglementaire. Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme la Société est de réussir à développer, seule ou avec l’aide de partenaires, des candidats médicaments intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. En effet, l’industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des agences réglementaires que sont notamment l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ("**ANSM**") en France, l’EMA en Europe ou la FDA aux États-Unis ou d’autres autorités réglementaires dans le reste du monde.

Les établissements pharmaceutiques tels que la Société sont soumis au respect de normes contraignantes, tant pour l'obtention d'une AMM que pour le maintien de telles autorisations.

- Lors du processus d'obtention d'une AMM, les agences réglementaires encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Les autorités de santé et notamment l’ANSM, l’EMA ou la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l’efficacité et la sécurité d’un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de demandes d'AMM déposées. Par ailleurs, le processus d'autorisation, long et coûteux, peut durer plusieurs années et la Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour l'un quelconque de ses produits notamment eu égard à l'imprévisibilité des essais cliniques.
- Les autorités de santé pourraient être amenées à ne pas délivrer une AMM pour un médicament, notamment pour les raisons suivantes :
  - l’efficacité et l’innocuité du candidat médicament ne seraient finalement pas démontrées ;
  - les résultats des essais cliniques n’atteindraient pas le niveau de signification requis par les différentes autorités de santé ;
  - le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels ne s’avérait pas suffisant ;
  - les autorités de santé contesteraient l’interprétation par la Société des données extraites des essais précliniques et cliniques ; et

- les données résultant des essais précliniques et cliniques ne seraient pas suffisantes pour soumettre une demande d'AMM.

- Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires éventuels pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.
- L'obtention d'une AMM impose ensuite à la Société, en tant qu'établissement pharmaceutique, de se soumettre à des exigences légales et réglementaires supplémentaires encadrant la fabrication et la commercialisation des médicaments.
- Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport risque/bénéfice après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

De plus, alors qu'il devient de plus en plus difficile de mettre sur le marché des produits innovants pour les raisons susvisées, les autorités gouvernementales cherchent à faciliter l'entrée de médicaments génériques sur le marché des produits déjà commercialisés par le biais de nouvelles réglementations visant à modifier le droit des brevets et les règles d'exclusivité des données.

Les exigences légales ou réglementaires applicables à la Société sont connues mais sujettes à modification. Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires (i) entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits, (ii) limiteraient les indications ciblées par un produit ou (iii) réduiraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites. Par exemple, certaines réglementations imposent à la Société de conduire ses essais cliniques sur les animaux avant de les mener sur des humains, or ces tests sur les animaux étant controversés, des groupes de défense des animaux pourraient essayer d'obtenir une modification de la législation pour qu'ils soient interdits.

Des modifications de la réglementation pendant le développement des candidats médicaments de la Société et leurs examens réglementaires pourraient entraîner des retards, un refus ou un retrait des autorisations.

Par ailleurs, la Société a conclu divers accords scientifiques ou de conseil avec des médecins et autres prescripteurs de soins de santé, dont certains pourraient influencer la prescription des candidats médicaments de la Société, si ceux-ci venaient à être approuvés. Eu égard à la complexité des règlementations applicables, il existe un risque que les autorités réglementaires considèrent que ces contrats sont contraires à la réglementation, demandant ainsi leur modification et/ou interruption, ou que des sanctions importantes soient infligées à la Société. Les autorités sont par ailleurs susceptibles d'intensifier leur surveillance des interactions entre la Société et les prestataires de santé. Répondre à des enquêtes peut s'avérer long et est susceptible de détourner l'attention des dirigeants. Les enquêtes et accords transactionnels conclus peuvent par ailleurs entraîner des coûts supplémentaires, ou peuvent avoir un impact négatif sur les activités et la réputation de la Société. S'assurer que les relations que la Société peut avoir avec des médecins et autres prescripteurs de soins soient conformes aux lois et règlements applicables en matière de soins de santé impliquera nécessairement des coûts supplémentaires.

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

2.1.4.2 **Risques liés à la protection des données personnelles**

Dans le cadre de ses activités, la Société traite des données personnelles. Le RGPD, ainsi que sa transposition dans la législation des États membres de l'Union européenne, s'applique à la collecte et au traitement de données à caractère personnel, y compris celles liées à la santé, par des sociétés

situées au sein de l'Union européenne, ou dans certains cas, par des sociétés situées à l'extérieur de l'Union européenne traitant des renseignements personnels de personnes vivant dans l'Union européenne. Le RGPD limite également le transfert de données personnelles dans certains pays en dehors de l'Union européenne, et notamment aux États-Unis, qui ne sont pas considérés par la Commission européenne comme garantissant un niveau de protection suffisant, en exigeant que des clauses contractuelles ou des règles internes imposent des obligations strictes au bénéficiaire du transfert et garantissent ainsi 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, l'utilisation, la divulgation et la protection des informations à caractère personnel liées à la santé et autres renseignements personnels pourraient s'appliquer aux opérations de la Société ou à celles de ses partenaires.

Le respect des lois et réglementations, européennes et américaines, notamment 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, d'utilisation et de divulgation des données personnelles ou, dans certains cas, avoir une incidence sur sa capacité d'opérer dans certains pays. De plus, les patients participants à des essais cliniques, les employés et autres personnes pour lesquelles la Société ou des partenaires potentiels auraient obtenu des renseignements personnels, ainsi que les fournisseurs qui partageraient ces informations avec la Société, pourraient limiter la capacité de la Société à collecter, utiliser et divulguer ces informations.

Si la Société ne se conformait pas à l'ensemble des lois, réglementations et normes en matière de données personnelles, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée, 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. A titre d'exemple, si la Société ne respectait pas les dispositions du RGPD, une amende dont le montant du plafond est le plus élevé entre 20 millions d'euros ou 4% du chiffre d'affaires de la Société pourrait lui être infligée.

2.1.4.3 Risques spécifiques liés à l'acquisition, au maintien et à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

La Société a déposé, et entend continuer de déposer, des demandes de brevets afin de couvrir les différents aspects de son activité. Toutefois, en raison de la longueur des procédures d'examen des demandes de brevets, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée à l'avance, les délais légaux de demande de protection par brevet dans chaque juridiction étrangère étant basés sur les dates de priorité de chacune des demandes de brevets de la Société. Il n'existe pas de garantie que les résultats des recherches menées par la Société pourront faire l'objet d'une protection légale.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution, la Société ne peut avoir la certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un brevet ni, si un brevet est accordé, que sa portée confèrera à la Société un avantage compétitif, ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné.

Les demandes de brevets en Europe et aux États-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux États-Unis, la notion de droit au brevet pour toutes les demandes de brevet déposées avant mars 2013 est liée à la notion de premier inventeur, qui repose sur

la date de conception de l'invention, tandis que dans d'autres pays, le droit au brevet est accordé au premier déposant d'une demande de brevet. La nouvelle législation prévoit aux États-Unis que le droit appartienne désormais au premier inventeur déposant avec des règles nouvelles. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que des tiers ne seront pas en mesure d'être considérés comme premier inventeur ou premier inventeur déposant d'une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes. En Europe et aux États Unis, la procédure d'opposition menée devant l'Office des Brevets Européen ("**OEB**") ou Américain ("**USPTO**") permet à toute personne de contester la validité d'un brevet européen ou américain devant l'OEB ou l'USPTO, et ce brevet peut par conséquent être révoqué ou sa portée limitée. La validité des brevets délivrés par ces offices peut également être contestée devant les juridictions nationales compétentes.

La législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que la législation de l'Union européenne et des États-Unis. De nombreuses entreprises ont rencontré de graves problèmes concernant la protection et la défense des droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne sont pas propices à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle, en particulier celles liées aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour la Société d'empêcher la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le détournement de ses autres droits de propriété intellectuelle. De plus, des modifications du droit et des décisions juridiques par des tribunaux en Europe, aux États-Unis et dans des pays étrangers peuvent affecter sa capacité à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et l'exécution de la propriété intellectuelle.

L'obtention de droits de propriété intellectuelle doit être suivie de leur maintien en vigueur pour que l'activité de la Société soit pérenne et pleinement sécurisée.

Le paiement de redevances de maintien en vigueur des brevets et le renouvellement des marques protégées doivent être régulièrement effectués, sous peine pour la Société de perdre ses droits sur lesdits brevets et marques.

Il existe beaucoup d'incertitudes et la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- que la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents ;
- qu'elle pourra éviter les détournements ou utilisations non autorisées de ses droits de propriété intellectuelle portant sur ses produits et sa technologie par des tiers, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété intellectuelle ;
- que des tiers ne se verront pas accorder des brevets ou ne déposeront pas des demandes de brevet portant sur les produits de la Société avant que la Société ne reçoive de tels brevets ou ne dépose de telles demandes ;
- que des tiers ne se verront pas accorder ou ne déposeront pas de demandes de brevet ou ne disposeront pas de tout autre droit de propriété intellectuelle qui, même s'ils n'empiètent pas sur ceux de la Société, viennent la limiter dans son développement ;
- que ses produits ne contrefont ou ne violent pas de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- qu'il n'existe pas de brevets, d'interprétation complexe ou autres droits de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société, quand bien même la Société se serait vu concéder une licence sur lesdits produits, procédés, technologies, résultats ou activités, et que des tiers n'agiront pas à l'encontre de la

Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits ou procédés ainsi incriminés ; et

- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre ou de restreindre ou empêcher l'utilisation par la Société de ses marques, nom commercial ou dénomination sociale ; et/ou que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait des droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (*Uniform Dispute Resolution Policy*) ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

La Société est confrontée à des risques similaires pour ses marques commerciales. A titre d'exemple, le nom de la Société n'a pas encore été enregistré auprès du Bureau des brevets et des marques des États-Unis (*U.S. Patent and Trademark Office*), ce qui expose la Société à un risque de notoriété aux États-Unis.

Un litige intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels, lesquels pourraient être mieux supportés par ses concurrents, et compromettre la réputation et la situation financière de la Société. Une décision judiciaire défavorable pourrait notamment contraindre la Société à :

- cesser de vendre et d'utiliser certains de ses produits ;
- interrompre (sous astreinte) ou retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou des procédés qui dépendraient des droits de propriété intellectuelle visés ;
- régler des dommages et intérêts importants au tiers plaignant ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle à des conditions onéreuses ou essayer d'obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être concédée ou bien l'être à des conditions défavorables ; et
- revoir sa conception ou, dans le cas de revendications concernant des marques déposées, de renommer ses produits afin d'éviter d'empiéter sur les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter ses efforts de commercialisation.

2.1.4.4 Risques liés aux accords relatifs à la confidentialité et au savoir-faire de la Société

La Société considère les technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables concernant les recherches, le développement, la conduite de tests, la fabrication et la commercialisation de ses produits comme des secrets commerciaux. La Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations confidentielles sur des technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables, aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées, ou ses sous-traitants). Dans ces hypothèses, la Société exige généralement la conclusion d'accords de confidentialité.

Cependant, la Société n'a qu'un contrôle limité sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte protègent ces informations confidentielles. Il ne peut donc être exclu que de tels accords de confidentialité n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés.

Les droits de la Société sur ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés, contournés, transmis à des concurrents ou utilisés sans son autorisation ;

- que ses concurrents n'ont pas déjà développé une technologie en violation des droits de la Société, des produits ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ; ou
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence.

La Société emploie notamment des personnes qui travaillaient auparavant au sein d'universités ou d'autres entreprises biotechnologiques ou pharmaceutiques, y compris des entreprises concurrentes ou potentiellement concurrentes. Il existe un risque que ses salariés revendiquent la propriété de droits sur les éléments de propriété intellectuelle au développement desquels ils ont participé ou le paiement d'un complément de rémunération en contrepartie des inventions auxquelles ils ont participé, malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par la Société. En cas de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces personnes pourraient ne pas concéder de licence à la Société à des conditions favorables à celle-ci. La Société pourrait également faire l'objet de réclamations ou de poursuites par un ancien employeur ou un tiers, au motif que la Société, ou ses salariés, consultants ou travailleurs indépendants ont utilisé ou divulgué des droits de propriété intellectuelle, notamment des secrets industriels leur appartenant. La Société pourrait alors devoir se défendre judiciairement contre de telles poursuites. Des litiges relatifs à la propriété des droits de propriété intellectuelle développés par la Société pourraient entraver la capacité de la Société à tirer parti de leur valeur commerciale. Si elle voyait sa responsabilité engagée, la Société pourrait, en plus du paiement de dommages et intérêts, perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou du personnel clé ce qui pourrait avoir un impact défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son développement.

2.1.4.5 **Risques liés à la responsabilité du fait des produits**

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

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

De telles actions, quelle que soit l'issue du litige, pourraient notamment entraîner un retard ou l'arrêt des essais cliniques, le retrait de certains participants à des essais cliniques, nuire à la réputation de la Société et déclencher des procédures d'enquêtes des autorités réglementaires.

Si la responsabilité de la Société, celle de ses partenaires ou de ses sous-traitants, se trouvait engagée dans ce contexte, la poursuite du développement ainsi que la commercialisation de ses candidats médicaments pourraient être compromises et la situation financière de la Société en être affectée.

Dans l'hypothèse où les engagements d'indemnisation contractuellement plafonnée consentis par ses sous-traitants seraient insuffisants pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre la Société, cette dernière pourrait être la seule entité solvable susceptible d'indemniser un sinistre. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité était ainsi mise en cause, et si elle n'était pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, cela aurait pour conséquence d'affecter gravement la

commercialisation de ses candidats médicaments et, plus généralement, de nuire aux activités, aux résultats, à la situation financière, au développement et aux perspectives de la Société.

2.1.5 Risques financiers

2.1.5.1 Risque de liquidité

A la date du document de référence, la Société estime ne pas être exposée à un risque de liquidité dans les douze prochains mois. La trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2018, s'élève à 56,7 millions d'euros, suite aux fonds levés en février 2017 dans le cadre de l'introduction en bourse d'environ 48,5 millions d'euros et à l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant brut de 35,5 millions d'euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles en avril 2018. Cette trésorerie devrait permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'au premier trimestre 2020.

Au-delà de cet horizon, il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance. La Société pourrait alors avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.

La mise en œuvre et les conditions de ces nouveaux financements dépendront de facteurs, notamment économiques et de marché, sur lesquels la Société n'exerce pas de contrôle. Ces nouveaux financements pourraient prendre la forme de financements bancaires ou obligataires qui viendraient alors affecter la structure financière de la Société ou d'une augmentation de capital, avec pour conséquence une dilution des actionnaires.

2.1.5.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

Depuis sa création en 2011, la Société a subi d'importantes pertes. Elle a ainsi enregistré, dans ses comptes établis selon le référentiel comptable IFRS, des pertes nettes s'élevant à 19,1 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 et à 33,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, après application de la nouvelle norme IFRS 15 sur le chiffre d'affaires.

Afin de poursuivre son développement, la Société devra poursuivre sur cette voie et engager davantage de dépenses, ce qui entraînera irrémédiablement une hausse de ses pertes opérationnelles.

Dès sa création, la Société a focalisé ses efforts sur l'acquisition et le développement préclinique et clinique de ses candidats médicaments sans garantie de commercialisation ni de rentabilité.

La Société devrait connaître des pertes plus importantes que par le passé, notamment du fait des investissements et développements auxquels elle devra faire face (se référer au paragraphe 2.1.5.3 "*Risques liés aux financements supplémentaires incertains*").

Du fait de ces nombreuses incertitudes liées au développement de produits pharmaceutiques, la Société ne saurait anticiper l'évolution du montant de ses déficits ni le moment où elle génèrerait du profit. Dans l'éventualité où la Société commencerait à générer du profit, elle ne saurait garantir le maintien ou l'accroissement de cette rentabilité.

L'augmentation des pertes opérationnelles pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats, son développement et sa capacité à trouver du financement.

2.1.5.3 Risques liés aux financements supplémentaires incertains

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 56,7 millions d'euros. Depuis sa création en octobre 2011, la Société a réalisé des investissements

importants, financés notamment grâce (i) à la subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels octroyée par Abbott en 2012 pour un montant de 96 millions d'euros qui a pris fin en 2017, (ii) au chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie et (iii) au remboursement de créances de CIR.

La capacité de la Société à lever des fonds afin d'assurer la poursuite du développement de ses candidats médicaments est primordiale.

Le développement des programmes de la Société nécessite et nécessitera encore des investissements financiers importants portant notamment sur ses programmes cliniques (odiparcil et lanifibranor) son programme YAP/TEAD et la poursuite du développement d'un portefeuille de produits au stade préclinique. La Société aura besoin de fonds supplémentaires au fur et à mesure que ses programmes cliniques atteindront des stades de développement avancés, notamment pour terminer ses essais cliniques et, en cas de succès, fabriquer et commercialiser les candidats médicaments de la Société.

La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires afin de réaliser de nouveaux investissements inconnus à ce jour ou encore difficiles à évaluer car portant sur des projets en cours de développement. Il est difficile d'anticiper précisément l'ensemble des coûts liés aux développements précliniques et cliniques des produits de la Société alors que de nombreux produits de la Société sont encore à un stade précoce de développement.

La Société pourrait également avoir besoin de financements supplémentaires, notamment si :

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux candidats médicaments prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités se concrétisaient ;
- une opportunité d'accélération des programmes internes était identifiée, par exemple pour son portefeuille préclinique en oncologie ;
- le lancement de nouvelles études précliniques et cliniques se concrétisait ;
- les étapes importantes de développement et les résultats n'étaient pas atteints ;
- les développements en cours se révélaient plus longs et plus coûteux qu'estimés à ce jour ;
- les autorités règlementaires demandaient à la Société des études complémentaires ou si les négociations avec les autorités prenaient du retard ;
- l'ensemble des démarches à accomplir en vue de l'obtention et du maintien des autorisations de mise sur le marché s'avérait plus conséquent que prévu ;
- les candidats médicaments commercialisés venaient à ne pas rencontrer le succès attendu sur leur marché ;
- le développement de la Société venait à nécessiter le recrutement de dirigeants ou de personnels scientifiques, administratifs, etc. ;
- des coûts importants devaient être engagés par la Société pour renforcer son système de contrôle interne et son processus de contrôle et de présentation des comptes ;
- les coûts importants devaient être supportés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et
- la Société était dans l'incapacité de réaliser les étapes importantes prévues dans le cadre de ses accords de collaboration ou de conclure de nouveaux accords de collaboration ou accords de licences dans les délais envisagés.

Le besoin et la recherche de financements supplémentaires pourraient détourner la direction de la Société de ses activités quotidiennes, ce qui pourrait affecter le développement et la commercialisation, le cas échéant, de ses candidats médicaments.

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver ces financements supplémentaires à des conditions acceptables, son activité, son organisation, ses résultats et son développement pourraient en être affectés et, elle pourrait notamment être contrainte de retarder ou arrêter le développement ou la commercialisation de certains de ses produits, mettre en place un plan de réduction et de gestion de ses coûts fixes ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent, ce qui pourrait entraver ses perspectives de croissance.

2.1.5.4 **Risques liés à l'accès au crédit d'impôt recherche**

À ce jour, pour contribuer au financement de ses activités, la Société bénéficie notamment du crédit d'impôt recherche ("**CIR**") qui est un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises situées en France par voie d'octroi d'un crédit d'impôt. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, sous certaines conditions, notamment, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation 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.

Pour bénéficier du dispositif, les sociétés doivent justifier auprès de l'administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux pris en compte. L'administration fiscale requiert depuis octobre 2018 que les sociétés déposent les dossiers scientifiques concomitamment à la déclaration fiscale de CIR et comprenant les justificatifs nécessaires au contrôle de ce crédit d'impôt. Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination des montants de CIR à recevoir ou qu'un changement de législation fiscale intervienne, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats de la Société.

La Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR dont a bénéficié la Société au titre des exercices 2013, 2014 et 2015. Malgré les procédures engagées par la Société, l'administration fiscale a maintenu l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification.

A la date du présent document de référence, la Société continue de contester la proposition de rectification reçue. Toutefois, il ne peut être exclu que le contrôle fiscal sur le CIR entraîne la remise en cause du CIR pour les exercices contrôlés ainsi que d'éventuelles pénalités, et par conséquent, produise un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

La Société n'a pas encore reçu le remboursement de son CIR pour l'exercice 2018 et ne peut prévoir à quel moment celui-ci aura lieu.

Se référer à la section 2.1.7.1 "*Contrôle fiscal*" et à la note 13 de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence pour plus d'information sur la procédure en cours et sa comptabilisation par la Société.

2.1.5.5 **Risque sur les actions**

Au 31 décembre 2018, la Société ne détenait pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

2.1.5.6 **Risque de dilution**

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions ("**BSA**"), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ("**BSPCE**") et des actions gratuites ("**AGA**") présentés à la section 0 "

Titres donnant accès au capital et options d'achat" du présent document de référence. L'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés, représentant 718 700 actions entraînerait une dilution d'environ 3,1 % sur la base d'un capital social de 222 946,77 euros à la date du document de référence (se référer à la section 6.2.5 "*Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés*" du document de référence).

Les émissions d'actions susceptibles de résulter de l'exercice de ces instruments dilutifs pourraient être réalisées à des décotes significatives conformément aux conditions fixées par les résolutions votées lors des assemblées générales ayant statué sur les conditions d'attributions des instruments dilutifs.

La Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société, à l'exclusion toutefois de toute émission de BSA à titre gratuit, ou à des conditions de souscription décorrélées de la valeur de marché des BSA, au profit des administrateurs conformément aux dispositions légales en vigueur et ayant fait l'objet par l'AMF d'un communiqué en date du 5 juin 2018[20].

2.1.5.7 Risque de taux d'intérêt

La seule exposition au risque de taux d'intérêt sur les actifs de la Société est relative au placement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie composés de comptes à terme et d'OPCVM monétaires.

En matière d'endettement, la Société a souscrit des emprunts bancaires à taux zéro et à taux fixe. La Société n'a par ailleurs aucune dette à taux variable. Les flux de remboursement de ses dettes ne sont pas soumis à un risque de taux. A la date du présent document de référence, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.

2.1.5.8 Risque de crédit

Le risque de crédit découle de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières.

Le risque de crédit de la Société est également lié à ses créances clients. La Société a mis en place un suivi de ses créances et de leur apurement.

A la date du présent document de référence, la Société estime ne pas être exposée à un risque de crédit significatif.

2.1.5.9 Risque de change

A la date du présent document de référence, le risque de change de la Société est limité à l'achat de produits et à la fourniture de prestations de service en devises. Par conséquent, la Société considère qu'elle n'est exposée à aucun risque de change significatif.

Toutefois, si à l'avenir la Société venait à se développer sur un marché étranger et à effectuer des transactions en U.S. Dollar notamment, elle serait exposée à un risque de change sur ces opérations.

2.1.5.10 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs

Au 31 décembre 2018, la Société a généré un déficit fiscal de 39 120 996 euros et a cumulé une créance de carry-back de 333 333 euros, selon les règles fiscales en vigueur (se référer à la note 3.3 *Autres actifs non courants* de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence). La Société anticipe de générer des déficits fiscaux au cours des deux prochains exercices.

[20] *Attribution de bons de souscription d'actions (BSA) aux administrateurs : l'AMF attire l'attention des émetteurs*, 5 juin 2018.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majorée à hauteur de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir remettent en cause ces dispositions en limitant ou supprimant les possibilités d'imputation en avant des éventuels déficits fiscaux futurs de la Société, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats de la Société.

2.1.6 Assurances et couvertures de risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité.

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

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

INVENTIVA

Indice : 5 978

Risques couverts	Assureurs	Montants de garanties	Franchises		Échéance
	CHUBB				
Limites contractuelles d'indemnité :			générale	25 161€	01.01
. Bâtiments ou risques locatifs		9 000 000€			
. Matériels et marchandises		9 000 000€	dégâts eaux	3 019€	
Non indexables			transport	1 000€	
Dommages aux biens :					
Capitaux tous dommages					
. Bâtiment ou risques locatifs		23 550 679€			
. Matériels et marchandises		19 850 607€			
. Biens personnels des employés		2 500€			
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillothèque cellules et plasmides		9 057 953€			
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire/Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire/recours des voisins et des tiers		2 012 879€			
. Frais et pertes		5 032 196€			
Limites spécifiques de garanties :					
. Dommages électriques		503 220€		3 019€	
. Vol Matériel et Marchandises		100 644€		3 019€	
. Dommages bris de glaces		30 193€		3 019€	
. Dommages bris de machines		402 576€			
. Dommages informatiques, bureautiques		201 288€		3 019€	
. Frais supplémentaires informatiques		251 610€			
. Frais de reconstitution de médias		503 220€			
. Transport		20 000€			
. Marchandises stockées sous environnement contrôlé y compris marchandises réfrigérées		150 000€			
. Animaux de laboratoire avec limite de 40€ par animal/portée à 150€ par animal dans la limite de 5% du cheptel et ce, pour les animaux OGM uniquement		20 000€			
. Evénements Naturels hors Cat.Nat.		503 220€			
Options :					
Revenus de Recherche et Développement			25 000€		
. Revenus et R&D		3 000 000€			
. Période d'indemnisation		12 mois			
. Frais supplémentaires d'exploitation		2 000 000€			
. Frais supplémentaires d'exploitation additionnels		500 000€			
. Pertes financières consécutives à une modification de l'environnement contrôlé		250 000€			
. Carence de fourniture d'énergie		150 000€			
	CHUBB				01.01
Responsabilité civile exploitation					
Tous dommages garantis confondus y compris dommages corporels		7 500 000€ par sinistre	corporel :	néant	
dont :					
. Faute inexcusable/maladies professionnelles non reconnues par la sécurité sociale		1 000 000€ par victime et par année	10 000€(*)		
. Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus :		2 000 000€ par sinistre	3 000€		
- dommages immatériels non consécutifs		300 000€ par année	3 000€		
. Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation)		500 000€ par année	3 000€		

Responsabilité Civile Professionnelle et Produits Tous dommages garantis confondus (y compris les "dommages corporels" et "dommages immatériels non consécutifs".		2 000 000€ par année épuisables	10 000€(**)	
(*) la garantie "Faute Inexcusable" sera augmentée à 1 500 000 € dès lors que l'Assuré aura réalisé une étude de substitution des CMR et en aura communiqué les résultats à l'Assureur. De même la franchise sera rabaissée à 5 000 €. (**) Pour les sinistres survenant aux États-Unis d'Amérique ou au Canada, la franchise est portée à 15 000 €. Elle s'applique sur tous dommages y compris les frais et honoraires de défense d'enquête, d'instruction, d'expertise, d'avocat ainsi que les frais de procès.				
		CHUBB		01.01
Responsabilité Civile Atteinte à l'Environnement : Engagement maximum, toutes garanties confondues Garantie Responsabilité Civile Atteinte à l'Environnement (RCAE) - Tous dommages confondus dont : . Dommages Matériels et immatériels (SLDMILM) du fait des PRESTATIONS DE SERVICE . Frais d'Urgence (FU) . Biens confiés (BC) . Biens des préposés (BP) Garantie Pertes pécuniaires (PP) Toutes pertes pécuniaires confondues Dont : . Responsabilité Environnementale (RE) du fait de l'(EXPLOITATION DE SITES FIXES) . Frais de Dépollution des Sols et des Eaux (FDSE) du fait de l'exploitation de sites fixes . Frais de Dépollution des Bien Immobiliers et Mobiliers (FDBIM) du fait de l'exploitation de sites fixes		2 250 000€ 2 000 000€ 500 000€ 250 000€ 50 000€ 50 000€ 250 000€ 250 000€ 250 000€ 250 000€	5 000€ par sinistre	
	CHUBB			01.01
Individuelle accident - ensemble du personnel Assistance aux personnes, rapatriement, frais médicaux d'urgence Garantie en cas de crise Garantie en cas d'accident ou de décès entraînant un décès ou un acciden Garantie bagages et effets personnels Garantie incident de voyage Garantie Responsabilité Civile vie privée		150 000€		
	CHUBB			01.01
Responsabilité des Dirigeants garantie maximum par année d'assurance		5 000 000€	Néant	
	AVIVA			01.01
Flotte mission assurance des véhicules appartenant aux préposés de l'entreprise ou à leurs conjoints ainsi que ceux pouvant être empruntés, pris en location ou location-vente, par ceux-ci. Véhicules assurés sans désignation. sur la base de 20 000 kilomètres parcourus au total, par an		à concurrence de 25000€ maximum par sinistre Responsabilité Civile Incendie, Vol, Dommages tous accidents Défense pénale et recours	305€	
	CHUBB			
Responsabilité de promoteur de recherches biomédicales		NASH - fin le 30/06/2020	FASST - fin le 31/12/2018	
France Limite par patient Limite par protocole		CHUBB 1 000 000€ 6 000 000€	1 000 000€ 6 000 000€	
Allemagne Limite par patient Limite par protocole		CHUBB 500 000€ 5 000 000€	500 000€ 5 000 000€	
Italie Limite par patient Limite par protocole		CHUBB 1 000 000€ 5 000 000€	1 000 000€ 5 000 000€	
Espagne Limite par patient Limite par protocole		CHUBB 250 000€ 2 500 000€	250 000€ 2 500 000€	
Suisse Limite par patient Limite par protocole		CHUBB 1 000 000CHF 10 000 000CHF	1 000 000CHF 10 000 000CHF	
U.K. Limite par patient Limite de protocole		CHUBB 5 000 000 GBP 5 000 000 GBP	5 000 000 GBP 5 000 000 GBP	
Pologne Limite par patient Limite de protocole		CHUBB 2 000 000€ 2 000 000€	500 000€ 4 000 000€	

Pays Bas			CHUBB			
Limite par patient		650 000€		650 000€		
Limite par protocole		5 000 000€		5 000 000€		
Portugal			CHUBB			
Limite par patient		100 000€				
Limite par protocole		1 000 000€				
Autriche			CHUBB			
Limite par patient		500 000€				
Limite par protocole		3 000 000€				
République Tchèque			CHUBB			
Limite par patient		100 000€				
Limite par protocole		500 000€				
Belgique			CHUBB			
Limite par patient		650 000€				
Limite par protocole		3 500 000€				
Slovénie		1 000 000 €	CHUBB			
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole						
Bulgarie			HDI			
Limite par patient		200 000 €				
Limite par protocole		4 000 000 €				
Canada			HDI			
Limite par patient						
Limite par protocole		$ CAN 5 000 000				
Australie			HDI			
Limite par protocole		* AUD 20 000 000				
ile Maurice			CHUBB			
Limite par protocole		1 000 000 €				
NASH -Du 15/06/18 au 20/06/19- Université de Floride						
USA			CHUBB			
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole		8 000 000 €				
NASH - Du 01/02/2019 au 30/06/2020						
Slovénie			HDI			
Limite par patient		320 000 €				
Limite par protocole		1 600 000 €				
NASH - Du 01/02/2019 au 31/01/2020						
Etats Unis			CHUBB			
Limite par patient		10 000 000 $				
Limite par protocole		10 000 000 $				
Recherches impliquant la personne humaine		Protocole n°IVA-01-ODI-HMPS-17-002 Du 20/05/18 au 31/10/19				
France	CHUBB					
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole		6 000 000 €				
Recherches impliquant la personne humaine		Protocole n°IVA-01-337-HVPK-18-004 Du 30/10/18 au 28/02/19				
USA	HDI					
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole		6 000 000 €				

Recherches impliquant la personne humaine		Protocole n°IVA-01-337-HVPK-18-005 Du 01/09/18 au 30/10/18				
USA	CHUBB					
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole		1 000 000 €				
Recherches impliquant la personne humaine		Protocole n°337-HVPK-18-006 Du 01/09/18 au 30/04/19				
	CHUBB					
Limite par patient		1 000 000 €				
Limite par protocole		6 000 000 €				
Recherches impliquant la personne humaine		Protocole n°IVA-01-ODI-HMPS-17-002-iMProveS Du 01/07/17 au 31/10/19				
Allemagne	HDI					
Limite par patient		500 000 €				
Limite par protocole		5 000 000 €				
		Protocole n°IVA-01-ODI-HMPS-17-002-iMProveS Du 01/07/17 au 21/08/19				
UK						
Limite par patient	HDI	5 000 000 GBP				
Limite par protocole		5 000 000 GBP				
		Protocole n°IVA-01-ODI-HMPS-17-002-iMProveS Du 01/09/18 au 01/01/20				
Portugal	CHUBB					
Limite par patient		100 000 €				
Limite par protocole		1 000 000 €				
	CHUBB					
Homme Clé						
champ d'application		24h/24				
Décès accidentel		1 000 000€				
Invalidité Absolue et définitive suite à accident		1 000 000€				
Bénéficiaire		Inventiva				
Assurés		Monsieur CREN, Monsieur BROQUA, Monsieur VOLATIER				
Assurance déplacements étude IVA337SSC POC (FASST)- Du 16/03/17 au 31/12/18						
	CHUBB					
champ d'application		domicile Assuré (=)centre en Bulgarie, Rép Tchèque ou Slovénie				
Décès accidentel		100 000 €				
Invalidité Permanente totale suite à accident		100 000 €				
Souscripteur		Inventiva				
Assurés	19 pers participant au protocole iMProveS + 2 accompagnants pr chq patient					
Assurance déplacements étude iMProveS - Du 23/11/18 au 31/12/19						
	CHUBB					
champ d'application		domicile Assuré (=)hôpital ds autre pays				
Décès accidentel		50 000 € / 25 000 € -18 ans				
Invalidité Permanente totale suite à accident		50 000 €				
Souscripteur		Inventiva				
Assurés		44 pers max				

2.1.7 Faits exceptionnels et litiges

2.1.7.1 Contrôle fiscal

La Société fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 et sur les impôts suivants :

- *CIR*

Au cours des exercices 2016 et 2017, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du CIR dont a bénéficié la Société.

L'administration fiscale a fait intervenir la délégation régionale du Ministère de la Recherche pour avoir un avis scientifique sur l'éligibilité des projets de recherche.

A la suite de ce contrôle, la Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR, à laquelle la Société a répondu le 29 septembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification.

Le 17 août 2018, malgré le recours hiérarchique et le recours auprès de l'interlocuteur départementale engagés, la Société a reçu un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 million d'euros (incluant les droits et pénalités) pour les CIR reçus au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015. La Société a demandé l'interruption de la procédure de mise en recouvrement pendant la durée de la procédure d'interlocution en cours par réclamation contentieuse le 29 août 2018.

Les sommes dues au titre de la proposition de rectification ont été mises en recouvrement malgré la procédure en cours.

Cette réclamation a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse après réception d'un courrier de l'interlocuteur départementale du 3 septembre 2018. Ce complément a été adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019 et est fondé sur l'atteinte portée aux droits de la défense d'Inventiva. Une décharge totale de l'imposition au titre du CIR a été demandée.

A la date du présent document de référence, la Société reste dans l'attente d'une décision concernant les réclamations contentieuses.

Au 31 décembre 2018, la Société maintient une provision de 0,4 million d'euros relative au CIR, correspondant au risque maximum estimé par la Société.

- *Taxe sur les salaires*

L'administration fiscale a adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier SA et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) ("**LFSA et FIS**") dans le cadre de l'*Asset Purchase Agreement* ("**APA**") en date du 27 août 2012 au regard de la taxe sur les salaires. Le montant de la proposition de rectification s'élevait à 0,6 million d'euros (majorations et intérêts de retard compris).

Dans une proposition de rectification complémentaire envoyée le 28 juillet 2017, l'administration fiscale a étendu la rectification aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. Sur le premier semestre 2018, les discussions avec l'administration fiscale (recours hiérarchique et interlocution départementale) se sont poursuivies. Le 17 août 2018, Inventiva a reçu l'avis de mise en

recouvrement des créances relatives à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, (incluant les droits et pénalités). A la date du présent document de référence, la Société continue de contester cette rectification et a déposé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement le 17 octobre 2018.

La taxe sur les salaires étant déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés ("**IS**"), la rectification pourrait conduire à une déduction d'impôt correspondante, calculée au taux d'IS applicable à la Société au cours des exercices faisant l'objet de la proposition de rectification. L'application du système dit de déduction en cascade n'a pas été faite par l'administration, une demande sera formulée le cas échéant si les recours engagés sur la taxe sur les salaires n'aboutissent pas.

Il est précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* en date du 28 août 2012 modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA et FIS sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**"). Cette Garantie couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement, soit 5 années, de 2012 à 2017.

Compte-tenu des discussions en cours avec l'administration fiscale, d'une part, et Abbott, d'autre part, le montant total du redressement ainsi que du risque fiscal pourrait ne pas être intégralement couvert par la Garantie. En conséquence, au 31 décembre 2018 :

- Suite à la réception de l'AMR et conformément à l'*Additionnal Agreement*, une charge à payer ainsi qu'un produit à recevoir sont comptabilisés pour un montant de 1,9 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 objets du contrôle et couverts par la Garantie Abbott ; et
- la Société a provisionné la somme de 1,1 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 (qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle par l'administration fiscale).

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale, le 1er février 2019, sous la forme d'une caution bancaire à hauteur de 3,4 milions d'euros portant uniquement sur le principal.

Les provisions pour litiges sont présentées à la note 13 de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence.

2.1.7.2 Procédure judiciaire et d'arbitrage

En dehors du contrôle fiscal présenté à la section 2.1.7.1 "*Contrôle fiscal*", il n'existe pas, à la date du présent document de référence, de procédures administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques

2.2.1 Contrôle interne et gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques de la Société est adapté à ses orientations stratégiques et à son développement. Il s'appuie sur le guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010 (ci-après le "**Guide de mise en œuvre de l'AMF**") et tient également compte des recommandations du rapport du groupe de travail sur le Comité d'audit, publié en juillet 2010.

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques d'Inventiva est en constante évolution, de façon à s'adapter, en cohérence avec le Guide de mise en œuvre de l'AMF, aux évolutions de l'environnement économique et réglementaire d'Inventiva, ou encore à celles de son organisation ou de ses activités.

Dans le cadre du déploiement des plans d'actions relatifs à la gestion des risques et à la mise en place du dispositif de contrôle interne, la Société s'attache, à identifier clairement les domaines ou processus clés de contrôle interne prioritaires.

2.2.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

2.2.2.1 Définitions et objectifs

Gestion des risques :

La gestion des risques est un levier de management de la Société qui a pour objectifs de :

- sécuriser l'objectif d'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient en apportant des solutions thérapeutiques efficaces à des besoins médicaux non couverts ;
- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus pour favoriser l'atteinte des objectifs en prenant en compte les facteurs de risque ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société mais également des risques spécifiques à leurs périmètres et couvrant l'ensemble des activités ; et
- protéger les collaborateurs et l'environnement.

Contrôle interne :

Le dispositif de contrôle interne est défini et mis en œuvre par le management opérationnel et tous les employés de la Société afin de donner à la Direction générale et aux actionnaires une assurance raisonnable de l'atteinte des objectifs suivants :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le Comité exécutif ;
- le bon fonctionnement des processus internes, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- l'amélioration de la performance opérationnelle ; et
- la fiabilité des informations financières et de façon plus générale de toutes les informations communiquées.

Les principales composantes du contrôle interne, détaillées dans la suite du présent document de référence sont les suivantes :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, s'appuyant sur des ressources compétentes et adéquates et utilisant des systèmes d'information, des procédures, des processus, des outils et des pratiques appropriés ;
- une gestion de l'information fiable et pertinente donnant à chaque employé les moyens d'exercer ses responsabilités ;
- un dispositif de gestion des risques ;

- des activités de contrôle répondant à ces risques et sécurisant les objectifs ; et
- un pilotage et une surveillance du dispositif de contrôle interne.

2.2.2.1.1 Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Dans le cadre de son développement et de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris, la Société a initié début 2017, un plan d'action destiné à renforcer son dispositif en matière de gestion des risques et de contrôle interne et visant à compléter son environnement de contrôle interne existant.

En cohérence avec les objectifs fixés en 2016 et actualisés en 2017 à l'initialisation du plan d'action relatif au dispositif de gestion des risques et du contrôle interne, la Société a poursuivi la mise en place du plan d'action et réalisé en 2018 les actions prioritaires suivantes :

- mise à jour de la cartographie des risques pour l'ensemble des activités opérationnelles et support, et mise en place des plans d'actions destinés à couvrir les risques jugés prioritaires par le management ;
- déploiement du diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant en relation avec l'actualisation de la cartographie des risques. Dans ce cadre, la Société a fait procéder sur une base volontaire, à un audit indépendant du dispositif global de gestion des risques et de contrôle interne qui a été porté à la connaissance du comité d'audit et qui sera présenté au Comité exécutif au cours du 2nd trimestre 2019 ; et
- poursuite de la mise en place du système de management de la qualité ("**SMQ**"), en couvrant en priorité l'ensemble des activités de développement clinique, dont les processus production et CMC (*Chemistry Manufacturing and Controls)*. Le cadre des SOP (*Standard Operating Procedures*) et procédures standards relatives au SMQ des activités de développement cliniques sont désormais en place. Les collaborateurs ont été formés et un premier audit volontaire a également été mené. Les plans d'audit internes et les plans d'audits vis-à-vis des prestataires externes (CRO / CMO) sont formalisés et feront l'objet d'un déploiement complet en 2019.

Le Comex réuni en Comité de gestion des risques a procédé à une revue de l'actualisation de la cartographie des risques et des plans d'actions et de contrôle ou d'audit associés, et procède avec une fréquence mensuelle à une revue du déploiement du système de management de la qualité. Par ailleurs, la Société a poursuivi la formalisation des procédures destinées à piloter le processus de gestion des risques.

Une présentation de l'avancement de ces travaux a été faite à deux reprises devant le Comité d'audit en 2018.

Les actions prioritaires en 2019 relatives au dispositif de management des risques et du contrôle interne sont les suivantes :

- déploiement et supervision des plans d'actions résultant de l'actualisation de la cartographie des risques et des plans d'action et de contrôle associés ; en particulier la Société s'appuiera sur les résultat du diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant réalisé en 2018 pour consolider le plan de mise en œuvre en travaillant sur les recommandations prioritaires ; et
- finaliser la mise en place et déployer le système de management de la qualité, en priorité sur les activités de développement clinique, dont la réalisation du plan d'audits défini en 2018.

Le plan d'action relatif au SMQ est assuré par une société externe spécialisée (Sunnikan) en relais avec un responsable de la qualité en interne qui reporte au Président-Directeur Général.

Afin d'éviter toute redondance entre les mises en place du référentiel de gestion des risques et de contrôle interne, et de gestion de la qualité, ces plans d'actions sont pilotés conjointement et de manière coordonnée.

Le périmètre des plans d'actions relatifs à la gestion des risques et au dispositif de contrôle interne n'est pas limité aux procédures permettant de fiabiliser les informations comptables et financières, mais concerne l'ensemble des activités concourant aux objectifs et aux performances de la Société.

Ces plans d'action sont supervisés par le Comex sous la responsabilité du Président-Directeur Général et animés par la Direction Administrative et Financière.

2.2.2.1.2 Périmètre de déploiement des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques est destiné à couvrir l'ensemble des activités d'Inventiva. La Société ne détient ni de filiale ni de participation dans d'autres sociétés.

2.2.2.1.3 Limites des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Au sein de la Société, le contrôle interne et la gestion des risques sont l'affaire de l'ensemble des collaborateurs. Ces dispositifs sont ainsi mis en œuvre de façon permanente par la Direction générale, l'encadrement, le management de proximité et *in fine* les équipes opérationnelles d'Inventiva.

Comme indiqué à la section 2.2.2.1.1 "*Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques*", les plans d'actions initiés en vue de se conformer au Guide de mise en œuvre de l'AMF associent l'ensemble des responsables métiers opérationnels et supports sont déployés et communiqués à l'ensemble des collaborateurs au fur et à mesure de leur mise en œuvre.

Ces dispositifs ne peuvent toutefois pas fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints. Les principales limites portent sur les aléas et l'évolution du monde extérieur et sur l'erreur de jugement ou la défaillance humaine dans la prise de décision et/ou dans sa mise en œuvre.

2.2.2.2 Principaux acteurs du contrôle interne et de la gestion des risques et de leur pilotage

Direction générale

La Direction générale est chargée de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société :

- elle se tient régulièrement informée de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application, voire de ses excès,
- elle veille à l'engagement des actions correctives nécessaires, et
- elle informe le Conseil d'administration sur les points importants, au travers d'un reporting de ce pilotage au Comité d'audit au moins deux fois par an.

La Direction générale, au travers de son Comité exécutif assure également le rôle de gestionnaire des risques avec la responsabilité du déploiement et de la mise en œuvre du processus global de gestion des risques.

Conseil d'administration et Comité d'audit

Il appartient à la Direction générale de rendre compte au Comité d'audit et au Conseil d'administration des caractéristiques essentielles du dispositif de contrôle interne. En tant que de besoin, le Comité d'audit ou le Conseil d'administration peut faire usage de ses pouvoirs généraux pour faire procéder aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns ou prendre toute autre initiative qu'il estimerait appropriée en la matière.

Comité exécutif

La Direction générale s'appuie sur un Comité exécutif qui assure le pilotage opérationnel du dispositif de contrôle interne et de gestion des risques.

Le Comité exécutif est composé de Frédéric Cren (Président-Directeur Général et co-fondateur), Pierre Broqua (Directeur scientifique et co-fondateur), Jean Volatier (Directeur administratif et financier) et de Nathalie Harroy (Responsable des ressources humaines). A ce comité de direction s'ajoutent Nicolas Gueugnon (Responsable juridique), Marie-Paule Richard (Directeur médical et du développement) et Jean-Louis Junien (en qualité de Conseil senior) pour tous sujets relatifs à la Recherche et au Développement. Le Comité exécutif se réunit toutes les deux semaines autour d'un ordre du jour précis et un compte-rendu est établi à l'issue de chaque réunion. Le Comité exécutif se réunit en instance "Comité de gestion des risques" autant que nécessaire et au moins deux fois par an.

Directions opérationnelles et support

Le Comité exécutif s'appuie sur les Directions opérationnelles et support qui mettent en œuvre les actions nécessaires à la gestion des risques et les procédures de contrôle interne relatives à leur champ de responsabilité.

Déontologue

La fonction de déontologue est exercée par le Responsable juridique (le "**Déontologue**"). Il est notamment chargé de donner un avis préalablement à toute transaction sur les titres de la Société réalisée par une personne figurant sur la liste d'initiés, voire aux transactions réalisées par tous les salariés de la Société. L'avis donné par le déontologue n'est que consultatif. Ces missions et les règles applicables aux salariés sont décrites dans le code de déontologie (se référer à la section 2.2.2.2.1 "*Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques*" du présent document de référence).

Personnel de la Société

Chaque collaborateur est également acteur du contrôle interne de par sa connaissance et l'information dont il dispose pour établir, faire fonctionner et surveiller le dispositif de contrôle interne, au regard des objectifs qui lui ont été assignés.

A ce jour il n'existe pas de service d'audit interne. La Société dans le cadre de ses plans d'actions initiés dans ce domaine étudiera la pertinence de le créer ou de mettre en place les modes de contrôle alternatifs appropriés permettant de garantir l'efficacité et la qualité de son dispositif de gestion des risques et de contrôle interne.

Le Commissaire aux comptes n'est pas, dans le cadre de leur mission légale, partie prenante des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques. Ils en prennent connaissance pour en obtenir une meilleure appréhension, se faire en toute indépendance une opinion sur leur pertinence, et, le cas échéant, émettre des recommandations visant à renforcer le contrôle interne lié à l'information comptable et financière.

2.2.2.2.1 Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Outre le pilotage réalisé par les principaux acteurs décrits ci-dessus, les dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques au sein d'Inventiva reposent également sur quatre autres composantes principales :

- l'environnement de contrôle qui correspond, pour l'essentiel, aux principes et valeurs diffusées par la Société ;
- l'évaluation des risques ;

- les activités de contrôle, définies comme les règles et procédures mises en œuvre pour traiter les risques ; et
- la diffusion de l'information.

i. Environnement de contrôle

L'environnement de contrôle d'Inventiva s'appuie à titre principal sur les éléments suivants :

- l'affirmation des valeurs d'Inventiva : la proximité, la performance et la responsabilité. Chacune de ces valeurs s'inscrit dans une perspective opérationnelle, concernant aussi bien les aspects économiques et managériaux que culturels, environnementaux et sociaux ;
- la conduite éthique des affaires constitue un élément fondamental de la démarche d'Inventiva qui considère que la performance économique d'une entreprise est indissociable de sa responsabilité éthique ;
- la déontologie boursière afin de respecter les obligations liées à l'information permanente et à la gestion de l'information privilégiée et mettre en œuvre des mesures appropriées au regard de la réglementation sur les abus de marché. Un code de déontologie boursière a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 avril 2017 (le "**Code**"). Il est remis à chacun des initiés lors de son inscription sur la liste des initiés afin de l'informer de ses obligations de confidentialité, d'abstention, de respect des fenêtres négatives et, le cas échéant, de déclaration de ses transactions sur les titres Inventiva. Ce dernier doit formellement reconnaître, par écrit, en avoir pris connaissance. Le Code précise également le rôle et les coordonnées du Déontologue ;
- l'élaboration d'un code de conduite anti-corruption et de procédure d'alerte graduée sont en cours de mise en place. Ces procédures seront approuvées au cours du premier semestre 2019 par le Comité exécutif et les Instances Représentatives du Personnel, puis communiquée à l'Inspection du travail ;

  Ces procédures seront communiquées par voie d'affichage au sein de l'entreprise, par courriel à l'ensemble du personnel ainsi que via l'Intranet ; et

- la politique de gestion des ressources humaines, déclinée annuellement pour chaque niveau de compétence, suivant un processus commun visant à assurer au plan collectif, l'adéquation entre la performance des départements et services opérationnels et support, et ses ressources humaines et au plan individuel, le développement personnel et professionnel de chaque collaborateur.

ii. Evaluation des risques

Les principaux facteurs de risque de la Société sont présentés à la section 2.1 "*Facteurs de risques*" du présent document de référence et font partie intégrante de ce rapport.

Comme indiqué au paragraphe (b) Evaluation des risques de la section 2.2 "*Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques*" du présent document de référence, la Société exécute les plans d'actions définis et visant à adapter son environnement de contrôle (au sens référentiel de gestion des risques et dispositif de contrôle interne) aux exigences règlementaires et opérationnelles des sociétés cotées.

Dès son démarrage opérationnel en 2012 et au cours des dernières années, les fondamentaux ont été posés. Les plans d'actions sont destinés à améliorer et/ou renforcer ces fondamentaux.

A ce jour la Société ne procède pas à une évaluation formelle de son système de gestion des risques ni de son contrôle interne. En revanche, la gestion du dispositif de management des risques et de contrôle, en s'appuyant sur le cadre de référence de l'AMF, a conduit à une meilleure connaissance des risques et a renforcé dans tous les domaines opérationnels et support l'attention portée sur la

gestion de ces risques. La poursuite du déploiement engagé conduit à la réalisation de plans d'audit et de contrôle, dans le domaine de la gestion de la qualité et de la production des informations comptables et financières

Par ailleurs, la Société n'identifie pas de risque financier significatif lié aux changements climatiques à court terme. Elle compte néanmoins mener une réflexion à moyen long terme dans le cadre de sa politique en matière de responsabilité d'entreprise.

Le diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant du cadre global de gestion des risques et du contrôle interne mené en 2018 a conduit à la conclusion que la Société avait mis en œuvre les plans d'action appropriés visant à atteindre le niveau de maturité requis satisfaisant de son dispositif en regard de son historique, du cadre normatif et des pratiques du secteur d'activité. La Société a pour objectif en 2019 de poursuivre la dynamique engagée dans ce domaine et de mettre en œuvre les recommandations proposées.

iii. Activités de contrôle

En ce qui concerne les activités opérationnelles, la Société dispose d'un ensemble de procédures (SOP) qui sont documentées et portées à la connaissance de l'ensemble des collaborateurs tenus de les appliquer et de les respecter. Ces procédures couvrent l'ensemble des activités de recherche ("***Drug discovery***") et de développement ("**Programmes de développement cliniques**"). Le plan d'action relatif à la gestion de la qualité vise à compléter, améliorer et rendre opérantes l'ensemble de ces procédures.

Concernant les systèmes d'information, une charte des principes, règles et bonnes pratiques est signée par l'ensemble des collaborateurs. Une veille permanente concernant les risques de fraude, la protection des données et l'efficacité opérationnelle des systèmes d'information de la Société est assurée par le service Système d'Information, et fait l'objet lors de chaque phase budgétaire d'une réévaluation des objectifs et moyens pour en assurer le meilleur niveau de suivi. La Société se conforme par ailleurs à la règlementation CNIL. La Société a engagé en 2018 les actions nécessaires pour se conformer aux nouvelles exigences du règlement européen sur la protection des données personnelles, dit RGPD.

Le plan d'action destiné à se mettre en conformité avec le RGPD a notamment conduit la Société à :

- nommer un Délégué à la Protection des Données (DPD ou *Data Privacy Officer* en anglais) ;
- évaluer l'impact de cette nouvelle loi sur le système de protection des données de la Société ;
- rédiger les procédures relatives à la protection de la vie privée, à la protection des données à caractère personnel et à la violation des données à caractère personnel ;
- contacter et interroger les prestataires de la Société, et
- mettre en place des formulaires de consentement *(ICF : Informed Consent Form)* pour les études cliniques dans plusieurs pays.

Après validation des procédures par le Comité exécutif, l'ensemble du dispositif sera communiqué à l'ensemble du personnel.

Concernant l'environnement de production de l'information comptable et financière, se référer à le section 2.2.2.2.2 "*Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable*" du présent document de référence.

iv. Diffusion de l'information

Les informations de contrôle interne sont autant que possible mises à la disposition de l'ensemble des salariés (procédures permanentes disponibles sur des répertoires partagés, rappel de procédures par

email, réunions d'information, etc.). En outre, certaines procédures ou normes peuvent faire l'objet de campagnes de diffusion ad hoc.

2.2.2.2.2 Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable

La fonction financière est gérée en interne par le Directeur Administratif et Financier assisté d'un responsable comptabilité-contrôle de gestion et d'un collaborateur comptable. La Société a renforcé en 2018 le contrôle de gestion des projets en développement clinique en recrutant un contrôleur de gestion dédié. Un second contrôleur de gestion a également rejoint la société début 2019. La production financière et comptable s'appuie sur un ERP intégré assurant le suivi comptable légal et analytique. La Société s'attache à préserver une séparation entre les différentes fonctions de l'entreprise qui interviennent dans le processus de production de l'information comptable et a recours à des experts indépendants pour la conversion des états financiers en IFRS et pour l'évaluation des postes comptables complexes (engagement de retraites, évaluation des BSA/AGA/BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paye est externalisée, et la revue fiscale est confiée à un expert spécialisé.

Les comptes établis en interne en normes françaises, puis établis en appliquant les normes IFRS (telles qu'approuvées par l'Union européenne) en externe sur la base des éléments préparés par la Société sont soumis pour audit au commissaire aux comptes de la Société.

La Direction Administrative et Financière reporte directement au Président-Directeur Général (se référer à l'organigramme présenté au paragraphe 5.1.1 "*Effectif*" du présent document de référence).

L'information financière historique et prévisionnelle est issue d'un processus rigoureux, documenté et complet de planification financière. Ce processus intègre notamment :

- un plan stratégique moyen terme, mis à jour une fois par an ;
- un budget annuel ;
- un reporting complet analytique et comptable trimestriel (en normes françaises) converti en IFRS pour les comptes semestriels et annuels ;
- un reporting de trésorerie mensuel ; et
- une estimation du résultat annuel et une comparaison au budget à l'occasion des clôtures trimestrielles.

Ces éléments sont présentés en Comité exécutif et ensuite au Conseil d'administration.

Le service comptabilité et contrôle de gestion, rattaché à la Direction Administrative et Financière de la Société, est responsable de l'intégrité et de la fiabilité des informations financières d'Inventiva, diffusées à l'intérieur et à l'extérieur de la Société.

Pour assurer la production des comptes sociaux établis selon les normes comptables françaises, elle assure :

- l'établissement, la validation et l'analyse des comptes annuels ;
- le recensement et le suivi des engagements hors bilan ;
- l'établissement, la diffusion et le contrôle des procédures comptables en s'assurant de leur conformité aux normes comptables en vigueur et à la correcte traduction comptable des opérations significatives ;
- le pilotage du système d'information financière ; et

- la fixation du calendrier et des instructions de clôture pour la préparation des comptes annuels.

La Société a mis en place dès sa création et intégré à son système de gestion financière et comptable un processus et des procédures d'engagement de dépenses stricts se caractérisant notamment par :

- des seuils de délégation par niveau de responsabilité ;
- un processus de revue par la fonction achat ;
- des procédures d'autorisation spécifiques dites de "recommandations" pour les investissements significatifs ;
- un circuit de validation dans l'ERP couvrant l'ensemble des dépenses ; et
- l'autorisation des engagements contractuels exclusivement validés par les mandataires sociaux.

Pour compléter le dispositif d'engagement de dépense contrôlé en amont lors des demandes d'achat, les règlements font l'objet d'une autorisation de la Direction administrative et financière après contrôle des réceptions. Les factures à payer supérieures à 25 milliers d'euros sont également visées par le Président-Directeur Général avant paiement.

Concernant la détermination du CIR, un processus spécifique a été mis en place dès la création de la Société couvrant entre autres le suivi des temps éligibles ainsi que les études externes engagées.

Les commissaires aux comptes présentent leurs observations sur les comptes annuels en normes françaises et en IFRS aux membres du Comité d'audit, puis au Conseil d'administration. Dans le cadre de leurs travaux d'audit, les commissaires aux comptes prennent également connaissance de l'environnement de contrôle interne et peuvent émettre des recommandations pour renforcer le contrôle interne lié à l'information comptable et financière.

Enfin, comme toute société cotée en bourse, la Société est soumise au contrôle de l'AMF.

2.2.2.2.3 Description des contrôles clés mis en place sur les process et activités majeures de la Société

Pour compléter l'environnement de gestion et de contrôle décrits aux paragraphes précédents, la Société a mis en place un système d'EAP (Evaluation Annuelle de Progrès).

Ce dispositif permet de suivre et d'évaluer, de manière globale et pour l'ensemble des managers clés et des collaborateurs, le respect des objectifs clés fixés par métier, et de s'assurer que les contrôles clés sont réalisés.

Ce dispositif détermine les objectifs annuellement à l'occasion du processus budgétaire et les évaluations sont réalisées au 1er trimestre. Pour les cadres, les pourcentages de performance qui conditionnent la rémunération variable sont revus par le Comité exécutif.

3. RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Par le présent rapport établi en application de l'article L.225-37 du Code de commerce, le Conseil d'administration rend compte notamment de la composition du Conseil d'administration, de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, des limitations aux pouvoirs du Directeur Général ainsi que des éléments de rémunération et avantages des dirigeants mandataires sociaux et des administrateurs.

Le présent rapport a été préparé avec l'appui de la direction juridique et de la direction des ressources humaines. Il a été présenté au Comité des rémunérations et de nomination, préalablement à son approbation par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 26 février 2019. Ce rapport sera mis à jour pour les besoins de l'Assemblée générale annuelle devant statuer sur l'exercice clos le 31 décembre 2018.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 (le "**Code Middlenext**"), comme exposé au 3.4.1 du présent document de référence.

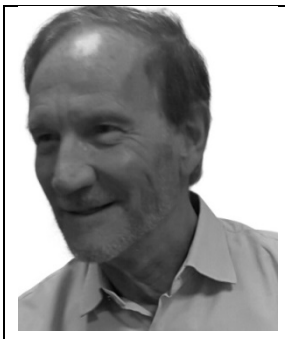
3.1 Présentation du Conseil d'administration

3.1.1 Biographie des administrateurs

 Frédéric Cren, Président-Directeur Général Adresse : siège de la Société	Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le cofondateur d'Inventiva. Il a occupé plusieurs postes clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott entre 2010 et 2012. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du Comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, Frédéric a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, Frédéric a été responsable de la franchise fénofibrate de fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, Frédéric est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du Comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, Frédéric a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group en tant que consultant et manager au sein du pôle santé de ce même groupe. Il est titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MA en relations internationales de l'Université Johns Hopkins et d'une licence d'économie de l'Université Paris IX Dauphine.

Autres mandats en cours	Administrateur – France Biotech
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Gérant – Cren Patrimoine SARL
Nombre d'actions et options détenues	5 890 000 actions de la Société

 Pierre Broqua, Directeur Général Délégué Adresse : siège de la Société	Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 25 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva en 2011, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et enfin de Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. L'un de ses plus remarquables accomplissements a été sa co-découverte du dégarélix, antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®), alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals. Pierre est titulaire d'un doctorat de pharmacologie de l'Université de Paris Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.
Autres mandats en cours	Néant
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	3 882 500 actions de la Société

 **Jean-Louis Junien, Administrateur** Adresse : siège de la Société	Jean-Louis Junien, 75 ans, a occupé différents postes de direction dans le secteur pharmaceutique, d'abord en tant que directeur de l'institut de recherche Jouveinal et directeur général des Laboratoires Jouveinal de 1981 à 1993, avant d'être nommé directeur de la recherche et du développement de Jouveinal-Warnert Lambert de janvier 1993 à mai 1995. Il a ensuite été directeur des instituts de recherche Ferring à Southampton (Royaume-Uni) et à La Jolla (États-Unis) de 1995 à 1998, et directeur scientifique monde de Ferring Pharmaceuticals de 1998 à 2000. De 2000 à 2007, il a été directeur des affaires scientifiques des Laboratoires Fournier. Il a fondé ISLS Consulting en 2007 et collabore avec Inventiva depuis 2012. Il est titulaire d'un Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de l'Université de Paris Descartes, diplômé de pharmacologie et physiologie de l'Université de Paris Descartes ainsi qu'en biologie humaine de la Faculté de Médecine de Paris. Il a reçu le prix Galien en 1992, récompensant des travaux de recherches pharmaceutiques.
Autres mandats et fonctions en cours	Président - ISLS Consulting SAS
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	75 000 BSA 2017 (dont un tiers sont exerçables depuis le 29 mai 2018) 110 000 actions de la Société détenues par ISLS Consulting 80 000 BSA 2018 détenus par ISLS Consulting (voir la section 6.1.2 *Principaux actionnaires* pour la détention de ISLS Consulting)

 Chris Newton, Administrateur indépendant Adresse : siège de la Société	Chris Newton, 63 ans, a été en 2000 l'un des membres fondateurs et Directeur scientifique d'Argenta Discovery. Chris a rejoint BioFocus plc en 2005 dont il a été administrateur et Directeur scientifique. Il a ensuite occupé le poste de Vice-président sénior de Galapagos Services, gérant l'activité services de Galapagos de 2005 à 2013, après l'acquisition de BioFocus par Galapagos. Il a alors occupé le poste de Vice-président de Galapagos jusqu'en 2015. Précédemment, Chris a occupé plusieurs postes senior chez Rhône-Poulenc/Aventis en R&D. Chris est titulaire d'une maitrise en sciences naturelles de l'Université de Cambridge et d'un master, suivi d'un doctorat en chimie de l'Université de Sheffield, au Royaume-Uni. Il est Chimiste certifié et membre de la *Royal Society of Chemistry*.
Autres mandats et fonctions en cours	Administrateur - Toxys BV Consultant - Novo Nordisk BioInnovation Institute Consultant - Wellcome Trust Consultant - Fideltat d.o.o. Intervenant - Imperial College of Science Technology and Medicine
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Administrateur - BioFocus DPI (Holdings) Ltd Administrateur - BioFocus DPI Ltd Administrateur - Argenta Discovery 2009 Ltd Administrateur - Inpharmatica Ltd Administrateur - BioFocus DPI AG Administrateur - BioFocus DPI Gmbh Administrateur - BioFocus Inc Administrateur - Cangenix Ltd
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA 2017 (dont un tiers sont exerçables depuis le 29 mai 2018)

 Chris Buyse, Représentant de la société Pienter-Jan BVBA et administrateur indépendant Adresse : siège de la Société	Chris Buyse, 54 ans, compte plus de 30 ans d'expertise en finance internationale et gestion financière. Il a été Directeur financier de l'entreprise belge CropDesign, où il a coordonné l'acquisition de BASF, et Directeur Financier de ThromboGenics, entreprise de biotechnologie cotée à Euronext Bruxelles. Il était auparavant Directeur financier de Worlcom/MCI Belgique-Luxembourg et Directeur financier, puis Directeur Général intérimaire de Keyware Technologies N.V. Il a également occupé différentes fonctions au sein de Spector Photo Group, Lyonnaise des Eaux (Suez) et Unilever. Il est actuellement administrateur de plusieurs sociétés cotées et privées, notamment Celyad SA, iTeos Therapeutics SA ou Bioxodes SA, et également Managing Partner de la société belge Fund+ qu'il a co-fondé en 2015, société d'investissement dans des sociétés innovantes des sciences de la vie. Chris Buyse est titulaire d'un master en sciences économiques appliquées de l'Université d'Anvers, et d'un Master of Business Administration (MBA) de la Vlerick School of Management à Gand.
Autres mandats et fonctions en cours	Mandat exercé en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA : Administrateur - Bioxodes SA Administrateur de la société Sofia BVBA **:** Administrateur - Life Sciences Research Partners VZW Administrateur – Keyware Technologies SA Mandats exercés à titre personnel : Administrateur - Celyad SA Administrateur - Iteos SA Administrateur - Fund+ SA Administrateur - Immo David NV Administrateur - Pinnacle Investments sa Administrateur - Creabuild NV Administrateur - Sofia BVBA Administrateur - Pienter-Jan BVBA Administrateur – Fondation Francqui Administrateur – Patcobel NV Administrateur – Theodorus SA
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Mandat exercé en tant que représentant permanent : – de Pienter-Jan BVBA : Administrateur - Celyad SA

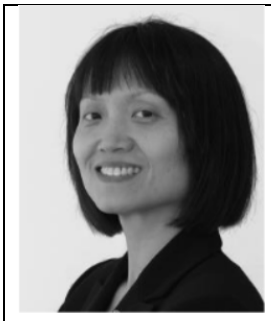
	– de Sofia BVBA : Administrateur - Thombogenics NV Mandat exercé à titre personnel : Administrateur - Orgenesis Inc Administrateur MaSTerCell SA Administrateur - Q-Biologicals SA Administrateur - Promethera Biosciences SA Administrateur - Bone Therapeutics SA
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA 2017 détenus par Pienter-Jan BVBA (dont un tiers sont exerçables depuis le 29 mai 2018)

 Annick Schwebig, Représentante de la société CELL + et administrateur indépendant Adresse : siège de la Société	Annick Schwebig, 68 ans, a été Présidente Directrice Générale d'Actelion Pharmaceuticals France de 2000 à 2015, laboratoire spécialisé dans le développement de médicaments pour les maladies orphelines et a occupé des postes senior dans l'industrie pharmaceutique : Vice-présidente des affaires médicales France et Vice-présidente recherche et développement Europe chez Bristol-Myers Squibb de 1983 à 2000. Annick est membre du Conseil d'administration de Cellectis depuis 2011. Annick est diplômée de la Faculté de Médecine de Paris.
Mandats et fonctions en cours	Mandat exercé en tant que représentant permanent de Cell + : Néant Mandat exercé à titre personnel : Administrateur - Cellectis SA Vice-Présidente du Conseil de Surveillance Inserm Transfert SA Administrateur – B Cell Design Membre du Comité de Sélection - BPI
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Mandat exercé à titre personnel : Président Directeur Général - Actelion Pharmaceuticals France
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA 2017 détenus par la société CELL+ (dont un tiers sont exerçables depuis le 29 mai 2018)

 Karen Aiach, Administrateur indépendant ***(démissionnaire depuis le 25 novembre 2018)*** Adresse : siège de la Société	Karen Aiach, 47 ans, est Fondatrice et Directrice Générale de Lysogene, une société de biotechnologie cotée pionnière dans la recherche fondamentale et le développement clinique de thérapies géniques pour les maladies du système nerveux central. Karen lauréate de nombreux prix, dispose d'une expérience solide dans le milieu des affaires après avoir commencé sa carrière chez Arthur Andersen où pendant 7 ans elle s'est spécialisée dans les services d'audit financier et les transactions internationales, puis a créé et dirigé sa propre société de services financiers. Karen a également été membre représentant des patients au sein du Comité Pédiatrique de l'Agence européenne du médicament (EMA). Elle a fondé et est membre exécutif du Consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDiRC, International Rare Diseases Research Consortium). Karen est titulaire d'un DEA d'économie de l'Université Paris VIII et diplômée de l'ESSEC Business School.
Autres mandats en cours	Directeur Général – Lysogene SA Président - Lysogene US Inc. Président - KGA (SAS)
Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	10 000 BSA (exerçables depuis le 29 mai 2018)

 Nanna Lüneborg, Administrateur Adresse : siège de la Société	Nanna Lüneborg, 43 ans, est Directeur de participations de Novo Ventures, l'un des principaux investisseurs internationaux dans le secteur des sciences de la vie, qui a notamment participé à l'introduction en bourse d'Inventiva en février 2017. Novo Ventures est rattaché à Novo A/S, société holding de la Fondation Novo Nordisk. Avant de rejoindre Novo A/S, elle a fait partie de l'équipe d'investissement en sciences de la vie d'Apposite Capital, un fonds de capital-risque basé à Londres et spécialisé dans le secteur de la santé. En 2012, elle a rejoint Novo A/S, intégrant à la fois l'équipe de Novo Seeds et de Novo Ventures. Riche d'une expérience acquise au sein des conseils d'administration de sociétés de biotechnologies à divers stades de maturité, depuis la start-up jusqu'à des

	stades de développement avancé, elle a dernièrement siégé au conseil d'administration d'ObsEva, introduite au NASDAQ en novembre 2017. En plus de ses fonctions d'administrateur d'Inventiva, Nanna Lüneborg siège actuellement notamment au conseil d'administration de ReViral Ltd, NBE Therapeutics, de Stargazer Pharmaceuticals et Espilon-3 Bio Ltd. Diplomée de l'Université d'Oxford, Nanna Lüneborg a également obtenu un doctorat en neurosciences de l'University College de Londres, et un MBA de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni).
Autres mandats et fonctions en cours	Administrateur – Epsilon-3 Bio Ltd Administrateur – NBE Therapeutics Administrateur – ReViral Ltd Administrateur – Stargazer Pharmaceuticals Salariée – Novo Holding A/S
Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Administrateur – Orphazyme Aps Administrateur – Inthera Bioscience AG Administrateur – ObsEva SA Administrateur – Pcovery Aps Président du Conseil – Affinicon Aps Administrateur – Minervax Aps Administrateur – IO Biotech Aps Directeur – Avilex Pharma Aps Administrateur – Glionova AB
Nombre d'actions et d'options détenues	0

 **Lucy Lu, Représentante de la société Sofinnova Partners et administrateur indépendant** Adresse : siège de la Société	Outre ses fonctions chez Inventiva, Lucy Lu, 44 ans, est Présidente-Directrice Générale d'Avenue Therapeutics depuis la création de la société en 2015. Précédemment, elle a été Vice-Président Exécutif et Directrice Financière de Fortress Biotech de 2012 à 2017. Avant de travailler dans l'industrie de la biotechnologie, Lucy Lu a accumulé 10 ans d'expérience en tant qu'analyste financière et banquier d'affaires dans le secteur de la santé, entre autres chez Citigroup Investment Research (2007-2012). Lucy Lu est titulaire d'un doctorat en médecine de la New York University School of Medicine et d'un MBA de la Leonard N. Stern School of Business de la New York University. Elle est diplômée en licence du College of Arts and Science de la University of Tenessee.
Autres mandats en cours	Mandats à titre personnel :

	Administrateur - Veru Inc.
Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Mandats à titre personnel : Administrateur - Avenue Therapeutics
Nombre d'actions et d'options détenues	1 569 858 actions détenues par Sofinnova Crossover I SLP

3.1.2 Composition du Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous présente la composition actuelle du Conseil d'administration :

Nom, prénom /fonction	**Indépendant**	**Année de 1ère nomination en tant qu'administrateur**	**Date expiration du mandat**	**Durée du mandat**	**Comité d'Audit**	**Comité des Rémunérations et de Nomination**
Frédéric Cren Président-Directeur Général	Non	31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Pierre Broqua Directeur Général Délégué	Non	31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Jean-Louis Junien	Non	31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Chris Newton	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Oui
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui, président	Oui
CELL+, représentée par Annick Schwebig	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui, depuis le 23 novembre 2018	Oui, président

Nom, prénom /fonction	Indépendant	Année de 1ère nomination en tant qu'administrateur	Date expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'Audit	Comité des Rémunérations et de Nomination
Nanna Lüneborg	Non	Le 25 mai 2017 par décision du Conseil d'administration, par cooptation à titre provisoire puis ratification de sa nomination par l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2018	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020	3 ans	Non	Non
Sofinnova Partners, représentée par Lucy Lu	Oui	Le 28 mai 2018 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020	3 ans	Oui, depuis le 14 décembre 2018	Non

3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration

Evolution du Conseil d'administration durant l'exercice 2018

La société Sofinnova Partners, représentée par le Docteur Lucy Lu a été nommée administrateur par l'Assemblée générale mixte le 28 mai 2018 à la suite de l'augmentation de capital de 35,5 millions d'euros de la Société intervenue le 17 avril 2018 à laquelle elle a participé à hauteur de 10 millions d'euros.

La nomination de Madame Nanna Lüneborg a été ratifiée par l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2018 pour une durée de trois années et expirera à l'approbation des comptes annuels de la Société par l'assemblée générale mixte statuant sur les comptes clos au 31 décembre 2020.

Le 25 novembre 2018, Madame Karen Aiach, administrateur indépendant de la Société et également membre du Comité d'Audit, a démissionné de son mandat de membre du Conseil d'administration. Le 23 novembre 2018, le Conseil d'Administration a pris acte de la démission de Madame Karen Aiach et, après avoir pris connaissance des recommandations du Comités des Rémunérations et de Nomination et conformément aux exigences du Règlement Intérieur (tel que ce terme est défini ci-après), a décidé de nommer au Comité d'Audit la société CELL+, dont le représentant permanent est Madame Annick Schwebig. Le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration, après avoir pris connaissance des recommandations du Comités des Rémunérations et de Nomination et des préconisations du Président-Directeur Général, a décidé de nommer Sofinnova Partners, dont le représentant permanent est Madame Lucy Lu, en tant que membre du Comité d'Audit.

Indépendance des membres du Conseil

Le Conseil d'administration de la Société compte quatre administrateurs indépendants sur huit administrateurs au total, soit 50 % de ses membres. Les membres indépendants répondent aux critères du Code Middlenext permettant de justifier leur indépendance, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle, familiale ou de proximité significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années ;
- ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société et ne pas l'avoir été au cours des deux dernières années (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et
- ne pas avoir été Commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

Représentation équilibrée entre hommes et femmes

A la date du présent document de référence et à la suite de la démission de Karen Aïach le 23 novembre 2018, le Conseil d'administration est composé de huit administrateurs, dont trois femmes, Mesdames Annick Schwebig (en sa qualité de représentante permanente de la société CELL+), Nanna Lüneborg et Lucy Lu (en sa qualité de représentante permanente de la société Sofinnova Partners), soit 37,5 % des administrateurs.

Afin de respecter les règles de représentativité homme/femme au Conseil d'administration, la Société prévoit la nomination d'une femme au Conseil d'administration durant l'année 2019 afin d'être en conformité avec les dispositions de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce et d'atteindre ainsi le seuil de 40%.

3.2 Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités

3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration

Missions du Conseil

Le règlement intérieur du Conseil d'administration (le "**Règlement Intérieur**") prévoit que le Conseil d'administration assume les missions et exerce les pouvoirs qui lui sont conférés par la loi, les statuts de la Société et le Règlement Intérieur.

Il détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il doit notamment donner son accord préalablement à la mise en œuvre de certaines décisions stratégiques spécifiques (voir ci-dessous). Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'administration procède également aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration veille au bon gouvernement d'entreprise de la Société, dans le respect des principes et pratiques de responsabilité sociétale de la Société, de ses dirigeants et collaborateurs.

Fréquence des réunions du Conseil

Aux termes de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration se réunit au moins 4 fois par an, et aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

En 2018 le Conseil d'administration s'est réuni 14 fois avec un taux moyen de participation de ses membres supérieur à 82 %.

Le Conseil d'administration a institué un Comité d'Audit ainsi qu'un Comité des Rémunérations et de Nomination dont la composition, les attributions et les règles de fonctionnement sont décrites ci-après.

3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit

Composition

Le Comité d'Audit comprend au moins deux administrateurs. Chaque membre du Comité d'Audit est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration.

Un membre au moins du Comité d'Audit doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant au regard de critères précisés et rendus publics par le Conseil d'administration.

Le Comité d'Audit actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, également président du Comité d'Audit,

- Madame Annick Schwebig, en qualité de représentante permanente de CELL+, et

- Madame Lucy Lu, en qualité de représentante permanente de Sofinnova Partners.

Fonctionnement

Le Comité d'Audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire, dans tous les cas au minimum deux fois par an.

Le Comité d'Audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité d'Audit étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité d'Audit peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

Le Comité d'Audit est en charge (i) du processus d'élaboration de l'information financière, (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes, (iv) de l'indépendance des commissaires aux comptes.

La principale mission du Comité d'Audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société.

Dans ce cadre, le Comité d'Audit est investi des missions suivantes :

Comptes sociaux & Information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- examiner les comptes sociaux annuels et les états financiers semestriels ;

- valider la pertinence des choix et des méthodes comptables de la Société ; et
- vérifier la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Contrôle interne :

- s'assurer de la mise en œuvre des procédures de contrôle interne, notamment au travers d'audits internes ;
- vérifier le bon fonctionnement avec le concours de l'audit qualité interne, et
- examiner le programme des actions de contrôle internes et externes.

Gestion des risques :

- examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- examiner l'état des contentieux importants ;
- examiner des risques et engagements hors bilan ;
- examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ; et
- examiner les conventions réglementées.

Commissaire aux comptes :

- émettre une recommandation sur le Commissaire aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et de s'assurer de leur indépendance ;
- veiller à la bonne exécution de leurs missions par le Commissaire aux comptes ; et
- fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le Comité d'Audit rend compte régulièrement au Conseil d'administration de l'exercice de ses missions et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Activité du Comité

En 2018, le Comité d'Audit s'est réuni 3 fois, le 6 mars 2018, le 25 septembre 2018 et le 22 novembre 2018.

A chaque fois, tous ses membres étaient présents et il a été également procédé à une revue du déploiement du dispositif de management des risques et du contrôle interne de la Société.

3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination

Composition

Le Comité des Rémunérations et de Nomination est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration. Il est composé d'au moins deux membres.

A la date du présent document de référence, le Comité des Rémunérations et de Nomination est composé de 3 membres.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Madame Annick Schwebig en qualité de représentante permanente de CELL+, également président du Comité des Rémunérations et de Nomination,
- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, et
- Monsieur Chris Newton.

Fonctionnement

Le Comité des Rémunérations et de Nomination se réunit, au moins quatre fois par an, en dehors de la présence du management pour évaluer leur performance individuelle et fait des recommandations au Conseil d'administration en ce qui concerne les rémunérations des administrateurs et des mandataires sociaux.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité des Rémunérations et de Nomination étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité des Rémunérations et de Nomination peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

La principale mission du Comité des Rémunérations et de Nomination est de superviser les problématiques liées aux plans, aux politiques et programmes de rémunération dès lors qu'elles sont relatives aux mandataires sociaux et aux administrateurs.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination exerce les missions suivantes :

- formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, (ii) les procédures permettant d'établir les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération et (iii) la politique générale d'intéressement de la Société (notamment concernant les instruments dilutifs) ;
- examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- évaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- assister le Conseil d'administration dans la sélection et le recrutement de nouveaux administrateurs ;
- veiller à la mise en œuvre de structures et procédures qui permettent l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ; et
- mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Activité du Comité

Le Comité des Rémunérations et de Nomination s'est réuni 4 fois durant l'exercice 2018, le 26 janvier 2018, le 6 mars 2018, le 5 novembre 2018 et le 6 décembre 2018. Au moins deux membres étaient présents lors des réunions.

3.2.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités

Le Règlement Intérieur prévoit que le Président du Conseil d'administration invitera une fois par an les membres du Conseil d'administration à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur la préparation de ses travaux. A cette occasion le Conseil d'administration pourra également évaluer sa capacité à répondre aux attentes des actionnaires en analysant sa composition, son organisation et son fonctionnement.

Une évaluation formalisée sera réalisée tous les trois ans au moins, éventuellement sous la direction de l'administrateur référent ou d'un autre membre indépendant du Conseil d'administration, et le cas échéant, avec l'aide d'un consultant extérieur.

Le Conseil d'administration évalue selon les mêmes conditions et selon la même périodicité les modalités de fonctionnement des comités permanents constitués en son sein ainsi que l'activité de l'administrateur référent, notamment en matière de gouvernement d'entreprise.

Les membres du Conseil d'administration ont répondu en fin d'année 2017 au premier questionnaire d'auto-évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, sur la base du questionnaire élaboré par Middlenext et au regard de la pratique constatée des travaux du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2017.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination a procédé aux travaux d'analyse des réponses apportées et a proposé des mesures d'amélioration des pratiques du Conseil d'administration qui ont été débattues au sein du Conseil au cours du premier semestre 2018. Un certain nombre de bonnes pratiques ont été discutées et mises en place, notamment afin que le Conseil d'administration (i) traite davantage des questions de stratégies à long terme, (ii) limite la présence de personnes extérieures au Conseil d'administration afin d'assurer la protection des informations, (iii) favorise la tenue des Conseil d'administration par téléconférence afin de s'assurer de la présence des membres.

3.3 Direction générale

A la date du présent document de référence, la Société a fait le choix d'un cumul des fonctions de président du Conseil d'administration (le "**Président**") et de directeur général (le "**Directeur Général**") exercées par Frédéric Cren.

Pierre Broqua exerce la fonction de directeur général délégué de la Société (le "**Directeur Général Délégué**") étant rappelé qu'il est également par ailleurs administrateur de la Société.

3.3.1 Directeur Général et Directeur Général Délégué

Monsieur Frédéric Cren exerce les fonctions de Président et de Directeur Général. Il porte le titre de Président-Directeur Général. Il a été nommé Président-Directeur Général de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée générale ayant décidé de la transformation de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat prendra fin en 2019, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Monsieur Pierre Broqua exerce la fonction de Directeur Général Délégué. Il a été nommé Directeur Général Délégué de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée générale ayant décidé de la transformation de la

Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat prendra fin en 2019, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les conditions d'exercice des mandats de Directeur Général et de Directeur Général Délégué, en particulier de rémunération, telles que fixées par le Conseil d'administration, sont décrites ci-après à la section 3.5 "*Rémunérations et avantages*" du présent document de référence. Un rapport sur les conventions réglementées a été émis et est reproduit à la section 7.2 "*Rapport sur les conventions réglementées*" du présent document de référence.

Comme le recommande le Code Middlenext, la Société a l'intention de s'interroger régulièrement sur le sujet de la succession du dirigeant, que le souci de la pérennité de l'entreprise impose. A cet égard, le Conseil d'administration du 18 décembre 2017 a été informé du plan de succession des dirigeants de la Société en cas d'empêchement.

3.3.2 Mode d'exercice de la direction générale

Les fonctions de Président et de Directeur Général sont réunies depuis la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration. Un tel regroupement constitue en effet pour le Conseil d'administration un choix d'organisation adapté à la Société, notamment dans le contexte de l'introduction en bourse récente de la Société, et le plus cohérent avec le rôle précédemment assumé par l'actuel Président-Directeur Général au sein de la Société, notamment son mandat de président de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée.

Conformément à la loi, aux statuts de la Société et au Règlement Intérieur, le Président-Directeur Général préside les réunions du Conseil d'administration, en organise et dirige les travaux et réunions et veille au bon fonctionnement des organes sociaux de la Société, en s'assurant en particulier que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

3.3.3 Limitation des pouvoirs

Le Président-Directeur Général dispose des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom et pour le compte de la Société, qu'il représente à l'égard des tiers.

Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration. 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. Les décisions du Conseil d'administration limitant les pouvoirs du Directeur Général sont inopposables aux tiers. Le Directeur Général Délégué dispose, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Aux termes de l'article 2 de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration donne son accord préalable, statuant à la majorité simple de ses membres présents ou représentés, pour tout fait, évènement, acte ou décision portant sur la Société et relatif aux éléments suivants :

- budget annuel de la Société (le "**Budget Annuel**") au plus tard le 20 décembre de chaque année ;
- tout projet d'investissement ou de dépense représentant un montant supérieur à 400 000 euros et ne figurant pas dans le Budget Annuel et tout projet d'endettement bancaire ou financier (hors endettement courant d'exploitation) d'un montant supérieur à 400 000 euros ne figurant pas dans le Budget Annuel ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;

- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel de création de filiales ou d'acquisition de sociétés ou de fonds de commerce y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activités nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel d'octroi de licences, ou de cession de licences ou d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tel que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ; et
- toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision relative au règlement transactionnel du litige, dès lors que les intérêts en jeu excédent la somme de 400 000 euros.

3.4 Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise

3.4.1 Application du Code Middlenext

Dans le cadre de son développement et à la suite de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris, la Société a mis en œuvre des actions pour améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code Middlenext, dans la mesure où les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le Code Middlenext peut être consulté sur le site internet de Middlenext (www.middlenext.com).

Le Conseil d'administration du 17 novembre 2017 a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique "Points de vigilance" du Code Middlenext. Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du Code Middlenext :

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middlenext figurant dans le tableau sous la rubrique "Adoptée" ;
- pour les points R16, R17, R18, la Société mènera une réflexion sur ces sujets lorsque ceux-ci se présenteront à elle.

Recommandations du code Middlenext	**Adoptée**	**Sera Adoptée**
I. Le pouvoir souverain		
Ce code n'émet pas de recommandations destinées aux actionnaires	N/A	N/A
II. Le pouvoir de « surveillance »		
R 1 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 2 : Conflits d'intérêts	X	
R 3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants	X	
R 4 : Information des membres du conseil	X	
R 5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R 6 : Mise en place de comités	X	
R 7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 8 : Choix de chaque administrateur	X	

R 9 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 10 : Rémunération de l'administrateur	X	
R 11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X	
R 12 : Relation avec les « actionnaires »	X	
III. Le pouvoir exécutif		
R 13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X	
R 15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R 16 : Indemnités de départ	N/A(1)	
R 17 : Régimes de retraite supplémentaires	N/A(2)	
R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	N/A(3)	
R 19 : Revue des points de vigilance		X

(1) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R16 serait suivie.
(2) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement de prestations différées au titre d'un régime de retraite supplémentaire. Si de telles prestations venaient à être mises en place, la recommandation R17 serait suivie.
(3) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement de stock-options et d'attribution d'actions gratuites. Si l'un d'entre eux venait à en bénéficier, la recommandation R18 serait suivie.

3.4.2 Conflits d'intérêts

Comme recommandé par le Code Middlenext, le Conseil d'administration veille à mettre en place toutes les procédures permettant l'identification et le traitement des conflits d'intérêts à tous les niveaux de l'organisation considérée.

Conflits d'intérêts potentiels au niveau des organes d'administration et de la Direction générale

Jean-Louis Junien est l'actionnaire principal de ISLS Consulting. Cette dernière a conclu le 8 juillet 2014 un contrat de consultant qui a été renouvelé depuis lors plusieurs fois, notamment du fait de la signature d'un avenant de reconduction le 25 juin 2018, et qui arrivera à échéance le 30 juin 2019. Au terme de ce contrat, ISLS Consulting assiste la direction et les équipes de la Société dans la conduite scientifique de ses programmes cliniques et précliniques. Ces services donnent lieu à une facturation mensuelle en fonction du nombre de jours travaillés par ISLS Consulting au cours de chaque mois. Au titre de ce contrat, la Société a versé à ISLS Consulting 118 000 euros et 162 000 euros respectivement pour les exercices 2017 et 2018. Par ailleurs, la Société a attribué à ISLS Consulting en mai 2015, 1 500 BSA 2013-1 qui ont été exercés en 2017 ainsi que 80 000 BSA 2018 lors du Conseil d'administration du 14 décembre 2018 en rémunération des prestations de conseils.

Les BSA 2018 ont été souscrits par ISLS Consulting au mois de janvier 2019 moyennant le versement du prix de souscription de 0,48 euro par BSA 2018 correspondant à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018. Le prix d'exercice d'un BSA 2018 a été fixé à 6,067 euros par le Conseil d'administration.

La juste valeur des BSA a été estimée par le cabinet PwC à 1,98€ par BSA. L'exercice des BSA 2018 ne pourra être réalisée par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting : (i) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2019 ; (ii) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2020 ; et (iii) 26 666 à compter du 14 décembre 2021 (se référer à la section 6.2.2.3 "BSA 2018" du document de référence).

En dehors des relations décrites ci-dessus, à la connaissance de la Société, il n'existe pas, à la date du présent document de référence, de conflits d'intérêts potentiels entre la Société et les membres du Conseil d'administration et de la direction générale.

Frédéric Cren et Pierre Broqua ont conclu un pacte d'actionnaires (se référer à la section 6.1.4 "*Déclaration relative au contrôle de la Société*" du présent document de référence).

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

A l'exception des contrats décrits à la section 7.2 "*Rapport sur les conventions réglementées*" du présent document de référence, il n'existe pas de contrat de service liant un mandataire social à la Société.

Autres informations :

Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs. A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés) ; et
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale

Les modalités relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale sont décrites aux articles 25 et 26 des statuts dont un résumé figure à la section 6.3.1.7.1 "*Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)*" du présent document de référence.

Dans le cadre de sa stratégie de communication et comme recommandé par le Code Middlenext, la Société a l'intention de développer un dialogue régulier et de rencontrer les actionnaires significatifs, en dehors des assemblées générales.

3.4.4 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les informations concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, prévues par l'article L. 225-37-5 du Code de commerce concernent les éléments énumérés ci-dessous.

3.4.4.1 Structure du capital de la Société

A la date du présent document de référence, la Société est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, par Frédéric Cren, Président-Directeur Général de la Société et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 9 772 500 actions, représentant environ 43,8% du capital et environ 61% des droits de vote de la Société.

Voir également les sections 6.1.1 "*Capital social*" et 6.1.2 "*Principaux actionnaires*" du présent document de référence.

3.4.4.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, hormis la privation des droits de vote pouvant être demandée par un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5% du capital à défaut de déclaration d'un franchissement de seuil statutaire, conformément à l'article 11 des statuts de la Société.

Par ailleurs, l'avenant en date du 20 août 2018 modifiant le Contrat d'Option conclu par Frédéric Cren et Pierre Broqua avec BVF Partners L.P. a été porté à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce. Se référer à la section 6.2.6 "*Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua*" du présent document de référence.

3.4.4.3 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

Sur la base de la déclaration en date du 4 octobre 2018 effectuée auprès de l'AMF, la société BVF Partners, LP agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en baisse, le 18 septembre 2018, le seuil de 15% des droits de vote de la Société et détenir, au 2 octobre 2018, pour le compte desdits fonds, 4 574 766 actions Inventiva représentant autant de droits de vote, soit 20,55% du capital et 14,28% des droits de vote de la Société (par ailleurs, à la même date, la société BVF Partners, LP a précisé détenir une option d'achat sur 1 250 000 actions de la Société soit 4,8% du capital social, avec un prix unitaire d'exercice de 12 €. La période d'exercice de l'option d'achat, dont le terme initialement fixé au 16 février 2019 a été avancé au 17 septembre 2018 et prorogé pour une nouvelle période courant du 18 septembre 2018 jusqu'au 16 février 2020. Se référer à la section 6.1.2 "*Principaux actionnaires*" du présent document de référence pour le pourcentage de détention au 8 avril 2019.

Ce franchissement de seuil résulte d'une diminution du nombre d'actions détenues par assimilation du fait de la modification des caractéristiques du contrat d'options d'achats conclu entre Frédéric Cren et Pierre Broqua et la société BVF Partners, LP et portant sur les actions de la Société (se référer à la section 6.2.6 "*Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua*" du document de référence) et du calcul des droits de vote tenant compte de l'existence de droit de vote double.

A la date du présent document de référence, l'Option d'Achat Perceptive (telle que décrite à la section 6.2.5 "*Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua"* du document de référence) est arrivée à échéance.

Sur la base de la déclaration en date du 3 mai 2018 effectuée auprès de l'AMF, la société Sofinnova Partners, agissant pour le compte de fonds Sofinnova Crossover I SLP dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en hausse, le 24 avril 2018, le seuil de 5% du capital de la Société et détenir, pour le compte dudits fonds, 1 569 858 actions Inventiva représentant autant de droits de vote soit 7,05% du capital et 4,86% des droits de vote de la Société. Se référer à la section 6.1.2 "*Principaux actionnaires*" du présent document de référence pour le pourcentage de détention au 8 avril 2019.

La Société n'a connaissance d'aucune autre déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce faisant état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique.

3.4.4.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne dispose de droits de contrôle spéciaux.

Un droit de vote double est toutefois attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire.

En outre, à la date du présent document de référence, la Société ne détient aucune de ses actions en propre ou par l'intermédiaire d'un tiers, en dehors de celles détenues dans le cadre de son programme de rachat et du contrat de liquidité conclu le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Cheuvreux en remplacement du contrat conclu avec Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie) pour une durée de 12 mois. La décision de conclure un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux a été approuvée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2017. Le montant maximal d'achat d'actions autorisé a été fixé à 5 millions d'euros et le prix unitaire maximum d'achat d'actions a été fixé à 17 euros (se référer à la section 6.1.6 "*Acquisition par la Société de ses propres actions*" du présent document de référence).

3.4.4.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

Il n'existe pas de mécanisme de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier.

3.4.4.6 Accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société, ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Se référer à la section 6.1.4 "*Déclaration relative au contrôle de la Société*" du présent document de référence.

3.4.4.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la société

Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration sont spécifiées à l'article 15 des statuts de la Société.

3.4.4.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions

Le Conseil d'administration bénéficie de délégations consenties par l'Assemblée Générale pour la réalisation de certaines opérations en matière d'offre au public.

Par ailleurs, un contrat de liquidité a été signé le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Cheuvreux dans le cadre du programme de rachat d'actions ayant été autorisé par les Assemblées Générales du 29 mai 2017 et du 28 mai 2018.

Se référer aux sections 3.6 "*Tableau des délégations*", 6.1.6 "*Acquisition par la Société de ses propres actions*" et 6.3 "*Principales dispositions statutaires*" du présent document de référence.

3.4.4.9 Accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts

A la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord pouvant prendre fin en cas de changement de contrôle de la Société.

3.4.4.10 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

Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R16 du Code Middlenext serait suivie.

Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique. Pendant la période d'acquisition des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice 2017 et au titre de l'exercice 2018, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les salariés bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

3.5 Rémunérations et avantages

Les informations présentées ci-après ont été établies avec le concours du Comité des Rémunérations et de Nomination en se référant au Code Middlenext et aux recommandations de l'AMF.

3.5.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

En application de l'article L. 225-37-2 de Code de commerce, sont exposés ci-après les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables au Président – Directeur Général et au Directeur Général Délégué.

Il sera proposé à l'Assemblée Générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2018, de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2019. Il est à noter que les résolutions de cette nature sont soumises au moins chaque année à l'approbation de l'Assemblée Générale dans les conditions prévues par la loi.

Si cette Assemblée Générale n'approuve pas ces résolutions, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent.

Il est précisé qu'à compter de l'exercice 2017, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné.

La rémunération est votée par le Conseil d'administration tous les ans, sur la base d'une proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles.

Le Conseil d'administration se prononce également en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé. L'atteinte de ces objectifs est discutée en Comité des Rémunérations et de Nomination qui propose au Conseil d'administration son évaluation. L'atteinte des objectifs pondère alors le pourcentage prévu de rémunération variable.

Une discussion peut s'engager en cas d'évènements exceptionnels qui pourraient légitimement modifier l'évaluation des objectifs, décision que le Conseil d'administration pourrait prendre sur les conseils et recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination.

Sont détaillés ci-après, pour chaque mandataire social concerné :

- les éléments de rémunération fixe, variable, et exceptionnelle composant leur rémunération totale,
- les avantages de toute nature attribuables en raison de leur mandat social,
- les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution desdits éléments de rémunération devant faire l'objet d'une résolution spécifique soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle, étant précisé que le versement des éléments de rémunérations variables et exceptionnelles aux mandataires sociaux concernés est conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

3.5.1.1 **Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux**

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux se compose d'une rémunération fixe complétée éventuellement par des avantages en nature et d'une rémunération variable annuelle, fixée selon des critères de performance annuels et qui correspond à un pourcentage de la rémunération fixe. Ces critères sont définis de manière précise par le Conseil d'administration mais ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.

Les dirigeants mandataires sociaux sont également éligibles au plan d'intéressement de la Société.

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social (sous réserve de ce qui figure ci-après (voir garantie sociale des chefs d'entreprise "GSC" dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)) ni de régime de retraite supplémentaire (en dehors des indemnités de fin de carrière dont bénéficient les salariés de la Société).

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas d'indemnité ou avantages dus ou susceptibles d'être dus en raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions.

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne sont pas soumis à une clause de non-concurrence en cas de cessation de leur fonction.

3.5.1.2 **Autres avantages attribués aux dirigeants mandataires sociaux**

<u>Avantages en nature</u>

Les avantages en nature dont bénéficient les dirigeants mandataires sociaux sont les suivants :

- Pour Monsieur Frédéric Cren : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon et le prêt d'un véhicule de fonction ;

- Pour Monsieur Pierre Broqua : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon, et le prêt d'un véhicule de fonction.

Régime de retraite supplémentaire

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas de régime de retraite supplémentaire (ie. relevant du régime à cotisations définies). Ils bénéficient d'indemnités de fin de carrière versées par la Société lors du départ en retraite (régime à prestations définies).

Le coût des indemnités de départ en retraite est estimé en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de service des salariés. L'engagement lié aux indemnités de départ en retraite est évalué à la valeur actualisée des paiements futurs estimés en retenant, pour l'actualisation, le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondant à celle estimée pour le versement des prestations. . Au titre des exercices 2017 et 2018, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 20 676 euros et 10 217 euros pour Frédéric Cren et 16 329 euros et 12 568 euros pour Pierre Broqua.

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulant, pour chaque mandataire social concerné, les éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature mentionnés aux articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce.

3.5.1.3 Principes de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Il sera proposé à l'Assemblée générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2018 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2019 au Président–Directeur Général et au Directeur Général Délégué, tels qu'exposés ci-après.

3.5.1.3.1 Principes de rémunération du Président-Directeur Général

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	242 528 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 18 656 euros. Le treizième mois sera versé en deux fois, à hauteur de la moitié lors du paiement de la rémunération de juin et le solde lors du versement de la rémunération de décembre.
Rémunération variable annuelle	50% de la rémunération fixe annuelle au titre de 2019 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés 2019, soit 121 264 euros. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des Rémunérations et de Nomination. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société. Le niveau de résultat attendu des critères

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2019**	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
	qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 23 janvier 2019 mais n'est pas rendu public pour des raisons de confidentialité.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2019 peut représenter au maximum 2 500 euros.

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Avantages de toute nature	23 531 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.3.2 Principes de rémunération du Directeur Général Délégué

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	173 945 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 13 380 euros. Le treizième mois sera versé en deux fois, à hauteur de la moitié lors du paiement de la rémunération de juin et le solde lors du versement de la rémunération de décembre.
Rémunération variable annuelle	40% de la rémunération fixe annuelle au titre 2019 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2019, soit 69 578 euros. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des Rémunérations et de Nomination. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société. Le niveau de résultat attendu des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 23 janvier 2019 mais n'est pas rendu public pour des raisons

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2019**	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
	de confidentialité.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2019 peut représenter au maximum 2 500 euros.
Avantages de toute nature	22 141 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2019**	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.2 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2018

Conformément à l'article L. 225-100 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 ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour le Président - Directeur Général et le Directeur Général Délégué. L'Assemblée générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels.

Il sera ainsi proposé à l'Assemblée générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2018 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2018 au Président–Directeur Général et au Directeur Général Délégué, tels qu'exposés ci-après.

3.5.2.1 Rémunérations attribuées au Président - Directeur Général au titre de l'exercice 2018

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2018**	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	242 528 euros
Rémunération variable annuelle	97 011,20 euros, soit 40% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 100% des objectifs fixés pour l'exercice 2018.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2018**	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2018 s'est élevée à 500 euros.
Avantages de toute nature	23 531 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.2.2 Rémunérations attribuées au Directeur Général Délégué au titre de l'exercice 2018

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	173 945 euros.
Rémunération variable annuelle	60 880 euros, soit 35% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 95% des Objectifs Fixés pour l'exercice 2018.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2018 s'est élevée à 500 euros.

Éléments de rémunération **pour l'exercice 2018**	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
Avantages de toute nature	22 141 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.3 Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux

En vue d'une lisibilité et comparabilité des informations sur les rémunérations, les tableaux des rémunérations et avantages relatifs à l'exercice 2018 et aux exercices antérieurs sont présentés ci-après conformément au Code Middlenext et à la Position - recommandation AMF n°2014-14 du 2 décembre 2014 modifiée le 13 avril 2015.

Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Synthèse des rémunérations (en euros)	**Exercice 2018**	**Exercice 2017**
Frédéric Cren, Président-Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	375 840	371 852
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	**375 840**	**371 852**
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au Tableau n°2)	262 581	231 677
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	**262 581**	**231 677**

Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
Frédéric Cren, Président-Directeur Général	**Exercice 2018**		**Exercice 2017**	
	Montants dus (en euros)	**Montants versés (en euros)**	**Montants dus (en euros)**	**Montants versés (en euros)**
Rémunération fixe	242 528	242 528	242 528	242 528
Rémunération variable annuelle	97 011	97 011	97 011	88 379
Congés payés	12 270	12 270	7 961	7 961
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	500	1 000	1 000	2 200
Avantages en nature	23 531	23 531	23 352	23 352
Total	**375 840**	**376 340**	**371 852**	**364 420**
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué	**Exercice 2018**		**Exercice 2017**	
	Montants dus (en euros)	**Montants versés (en euros)**	**Montants dus (en euros)**	**Montants versés (en euros)**
Rémunération fixe	173 945	173 945	158 132	158 082
Rémunération variable annuelle	60 880	52 183	52 184	23 719
Congés payés	5 115	5 115	2 095	2 095
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	500	1 000	1 000	2 200
Avantages en nature	22 141	22 141	18 266	18 266
Total	**262 581**	**254 384**	**231 677**	**204 362**
TOTAL DIRIGEANTS	**638 421**	**630 724**	**603 529**	**568 782**

Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2018	Montants versés au cours de l'exercice 2017
Jean Louis Junien	30 000	30 000
Karen Aïach	35 000	35 000
Cell +	40 000	40 000
Pienter Jan BVBA	45 000	45 000
Chris Newton	35 000	35 000
Nanna Lüneborg	0	0
Sofinnova Partners	15 000	N/A
Total	**200 000**	**185 000**

(1) Karen Aïach a quitté le conseil d'administration le 25 novembre 2018.
(2) Sofinnova Partners, représenté par Dr. Lucy Lu, a été nommé membre du conseil d'administration lors de l'assemblée générale mixte du 28 mai 2018.

Aucune autre rémunération n'a été perçue par les administrateurs non dirigeants au cours de l'exercice 2018 en dehors des jetons de présence mentionnés dans le tableau ci-dessus.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque mandataire social non dirigeant au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Néant

Tableau n°5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) levés par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Néant

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Néant

Tableau n°8 : Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Information sur les attributions de BSA	
Plan	BSA 2017
Date de l'assemblée générale	29/05/2017
Date du Conseil d'administration	29/05/2017
Nombre total pouvant être souscrites	195 000
Nombre attribué à chacun des mandataires sociaux suivants :	
Jean-Louis Junien	75 000
Chris Newton	30 000
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	30 000
Karen Aïach	30 000
CELL+ représentée par Annick Schwebig	30 000
Nanna Lüneborg	0
Point de départ d'exercice des BSA[1]	29/05/2018
Date d'expiration	29/05/2027
Prix de souscription ou d'achat des BSA	0,534
Prix de souscription ou d'achat des actions en cas d'exercice des BSA	6,675
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.
Nombre de BSA souscrits au 31 décembre 2018	195 000
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs [2]	20 000
Nombre de BSA en fin d'exercice	175 000

(1) Les BSA sont des options dites "bermudéennes", qui sont exerçables après une période d'acquisition (1, 2 ou 3 ans) et pendant une période limitée (respectivement 9, 8 et 7 ans). Voir la section 0 "

Type de	BCE 2013-1	BCE 2013-1	AGA	AGA	BSA	AGA	AGA	AGA	BSA	TOTAL[1]

	(2013)	(2015)	2017-1	2017-2	2017	2018-1	2018-2	2018-3	2018	
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Administrateurs	Salarié	Salariés	Salariés	Consultants	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	25-nov-13	30-sept-16	30-sept-16	29-mai-17	30-sept-16	30-sept-16	28-mai-18	28-mai-18	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire									
Nombre total attribué	**9 027**	**2 196**	**82 300**	**60 000**	**195 000**	**10 000**	**65 700**	**265 700**	**126 000**	**1 927 000**
Nombre d'actions souscrites ou, selon le cas, émises	621 000	144 600	0	60 000	0	10 000	0	0	0	**835 600**
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	4 800	0	20 000	0	0	800	0	**372 700**
Nombre d'actions pouvant être souscrites	**8 800**	**0**	**77 500**	**0**	**175 000**	**0**	**65 700**	**264 900**	**126 000**	**717 900**

(2) Bons de souscription d'actions ("BSA")" pour plus d'information sur ces BSA. Au 29 mai 2017, la juste valeur des BSA a été estimée par le cabinet PwC, à partir du modèle de Black & Scholes, avec les hypothèses suivantes : (i) valeur du sous-jacent au 29 mai 2017 ; (ii) volatilité observée sur deux échantillons de sociétés cotées comparables ; et (iii) durée de vie économique (milieu de la période d'exercice). La juste valeur des BSA à la date d'attribution est estimée à 2,47€. Il est précisé que la Société exclut toute émission de BSA à titre gratuit, ou à des conditions de souscription décorrélées de la valeur de marché des BSA, au profit des administrateurs conformément aux dispositions légales en vigueur et ayant fait l'objet par l'AMF d'un communiqué en date du 5 juin 2018.

(3) A la suite du départ de Karen Aïach le 25 novembre 2018, 20 000 BSA qui lui avaient été attribués sont devenus caducs.

Tableau n°9 : BSPCE et BSA consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers

BSPCE consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total de BSPCE attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	BSPCE 2013-1 Plan 2013 (1)	BSPCE 2013-1 Plan 2015 (1)
Options consenties, durant l'exercice, par la Société aux dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	Néant	Néant	Néant	Néant
Options détenues sur la Société, levées, durant l'exercice par les dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi levées est le plus élevé (information globale)	869	65,51	717	152

(1) A la suite de la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, chaque BSPCE donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Néant

Tableau n°11 : Tableau récapitulatif des indemnités ou des avantages consentis au profit des dirigeants mandataires sociaux.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Frédéric Cren Président-Directeur Général Date de début de mandat : Conseil d'administration du 31 mai 2016 Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018		**X**[1]	**X**[3]			**X**[4]		**X**
Pierre Broqua Directeur Général Délégué Date de début de mandat : Conseil d'administration du 31 mai 2016 Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	**X**[2]		**X**[3]			**X**[4]		**X**

[1] La Société a conclu, le 25 août 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de dirigeant avec Frédéric Cren afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de dirigeant au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été autorisée par le Comité de rémunération par une décision en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013.

[2] La Société a conclu, le 18 juillet 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de travail avec Pierre Broqua afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de Directeur Scientifique au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été ratifiée par une décision du Comité de rémunération en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013. Suite à sa nomination de Directeur Général Délégué, le contrat de travail de Pierre Broqua est suspendu depuis le 31 mai 2016 par décision du Conseil d'administration.

[3] Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'indemnités de fin de carrière au titre du régime de retraite à prestations définies mis en place au sein de la Société, en vertu duquel l'engagement de la Société se limite au versement de cotisations. Au titre des exercices 2017 et 2018, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 20 676 euros et 10 217 euros pour Frédéric Cren et 16 329 euros et 12 568 euros pour Pierre Broqua.

[4] Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'une garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (GSC) dont le contrat ne pourra être rompu avant le terme de leur mandat social.

3.6 Tableau des délégations

Le 28 mai 2018, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration. Ces résolutions d'émission (i.e. les résolutions 16 à 25) ont été renouvelées par anticipation lors de l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 statuant à titre extraordinaire.

Les 26ème, 27ème, 28ème et 29ème résolutions de l'assemblée générale mixte du 28 mai 2018 qui ont autorisé respectivement (i) l'émission d'actions gratuites aux membres du personnel salarié et/ou à certains mandataires sociaux, (ii) l'attribution d'options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société aux mandataires sociaux et salariés de la Société, (iii) l'émission de bons de souscription d'actions au profit de catégories de personnes et (iv) l'émission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés et dirigeants de la Société, demeurent en vigueur. Toutefois, le plafond maximum d'émission autorisée pour ces quatre résolutions a été augmenté conformément à l'augmentation du plafond global d'émission autorisée par l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019.

Les délégations en vigueur sont présentées dans le tableau ci-dessous:

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de détermination du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-132 à L.225-134, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Première résolution	26 mois	Augmentation de capital : 180 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros	Augmentation de capital : 180 000 euros Titres de créance donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Néant
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'offres au public, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 160 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de déterminati on du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par placements privés visés à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Troisième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 160 000 euros et dans la limite de 20% du capital social par an Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Néant
Autorisation consentie au Conseil d'administration en cas d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offres au public ou par placements privés, pour fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale, dans la limite de 10% du capital, conformément aux dispositions de l'article L.225-136 du Code de commerce	Quatrième résolution	26 mois	10% du capital social par période de 12 mois à compter du 18 janvier 2019		Se référer au (2) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de détermination du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires[21], conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce, et notamment des articles L.225-129-2, L.225-129-4, L.225-135, L.225-138, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Cinquième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 160 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	Néant
Autorisation consentie au Conseil d'administration à l'effet, en cas d'augmentation de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le nombre de titres à émettre, conformément aux dispositions des articles L.225-135-1 et R.225-118 du Code de commerce	Sixième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la cinquième résolution auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	15% de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	Néant

[21] Les catégorie de bénéficiaires doivent présenter l'une des caractéristiques suivantes : (i) des personnes physiques ou morales, (en ce compris des sociétés), trusts ou fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales ; et/ou (ii) des sociétés, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, exerçant une part significative de leurs activités dans le domaine pharmaceutique, cosmétique ou chimique ou de la recherche dans ces domaines ; et/ou (iii) des prestataires de service d'investissement français ou étranger, ou tout établissement étranger ayant un statut équivalent, susceptibles de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de déterminati on du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-148, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Septième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 160 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros			Néant
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en rémunération d'apports en nature dans la limite de 10% du capital social hors le cas d'une offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-147, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Huitième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la cinquième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	Augmentation de capital : 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros			Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de déterminati on du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société réservée aux adhérents d 'un plan d'épargne d 'entreprise à instituer par la Société dans les conditions prévues aux articles L.3332-18 et suivants du Code du travail, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires ;	Neuvième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 3 000 euros		Se référer au (4) ci-dessous	Néant
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes, conformément aux dispositions des articles L.225-129-2 et L.225-130 du Code de commerce	Dixième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 20 000 euros			Néant
Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2018	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 28 mai 2018***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de déterminati on du prix***	***Utilisation de la délégation***
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou certains mandataires sociaux, conformément aux articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce	Vingt-sixième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administrati on	Augmentation de capital : 180 000 euros[22]	N/A	**Conseil d'administratio n du 14 décembre 2018** Attribution gratuite de 265 700 AGA 2018-3[23]

[22] Augmentation du plafond global conformément à la onzième résolution de l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019.

[23] L'attribution gratuite des AGA 2018-3 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 14 décembre 2020. Se référer à la section 6.2.4 "*Actions attribuées gratuitement ("AGA")*" du présent document de référence. Les deux dirigeants détenant chacun plus de 10% du capital social à la date d'attribution n'ont pas bénéficié des attributions d'AGA conformément à l'article L. 225-197-1 du Code de commerce.

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	***Résolution***	***Durée de validité à compter du 18 janvier 2019***	***Montant nominal maximum***	***Montant nominal maximum commun***	***Modalités de détermination du prix d'émission***	***Utilisation de la délégation***
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions émises du fait de la levée d'options de souscription, conformément aux articles L.225-177 et suivants du Code de commerce	Vingt-septième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration		Se référer au (5) ci-dessous	Néant
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration en vue de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes[24], conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-huitième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (6) ci-dessous	**Conseil d'administration du 14 décembre 2018** Attribution de 126 000 BSA 2018[25], dont le prix de souscription a été fixé à 0,48 euros (se référer à la section 6.2.2.3 "*BSA 2018*" du document de référence pour toute précision relative à leurs conditions d'attribution et d'exercice)

[24] Catégories visées : (i) cadres salariés ou cadres dirigeants ou membres de l'équipe de direction de la Société n'ayant pas la qualité de mandataire social, ou (ii) membres du Conseil d'Administration (en ce compris les membres de tout comité d'études ou ceux exerçant le mandat de censeur) en fonction à la date d'attribution des bons, n'ayant pas la qualité de dirigeant de la Société ou de l'une de ses filiales, ou (iii) consultants, dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de conseil ou de service avec cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'Administration, ou (iv) salariés de la Société.

[25] Les BSA 2018 ont été attribués exclusivement à des personnes répondant à la catégorie de "consultants" : société ISLS Consulting (80 000 BSA), Monsieur Nikodem (36 000 BSA) et JPG Healthcare (10 000 BSA).

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 18 janvier 2019*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration en vue de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des salariés et dirigeants de la Société ou d'une société dont la Société détient au moins 75% du capital ou des droits de vote	Vingt-neuvième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (7) ci-dessous	Néant

(1) Le prix d'émission sera déterminé comme suit : (i) le prix d'émission des actions à émettre dans le cadre de la présente résolution sera au moins égal au minimum autorisé par la législation en vigueur (à ce jour, la moyenne pondérée des cours de trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant la fixation du prix de souscription de l'augmentation de capital, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5%), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.

(2) L'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 a délégué au Conseil d'administration sa compétence à effet de fixer librement le prix d'émission des titres, conformément aux conditions suivantes : (a) le prix d'émission devra au moins être égal : (i) soit au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission ; (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de 3 séances de bourse consécutives choisies parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission; éventuellement diminué d'une décote maximale de 20%, le Conseil d'Administration pouvant librement utiliser l'une ou l'autre des deux formules énoncées ci-dessus; et (b) le prix d'émission des valeurs mobilières autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (a) ci-dessus.

(3) (a) le prix d'émission devra au moins être égal : (i) soit au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission ; (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de 3 séances de bourse consécutives choisies parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission ;éventuellement diminué d'une décote maximale de 20%, le Conseil d'Administration pouvant librement utiliser l'une ou l'autre des deux formules énoncées ci-dessus; et (b) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.

(4) Le ou les prix d'émission des actions nouvelles ou des valeurs mobilières à émettre en application de la présente résolution sera déterminé dans les conditions prévues à l'article L.3332-19 du Code du travail, et décide de fixer la décote maximale à 20 %. Toutefois, l'Assemblée Générale autorise expressément le Conseil d'Administration à réduire la décote ou ne pas en consentir, notamment pour tenir compte de la réglementation applicable dans les pays où l'offre sera mise en œuvre.

(5) Le prix d'exercice des options consenties au titre de la présente résolution sera fixé par le Conseil d'administration selon les modalités suivantes : (i) le prix d'exercice des options de souscription d'actions ordinaires ne pourra pas être inférieur à 80% de la moyenne des cours côtés de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options sont consenties, et (ii) le prix d'exercice des options d'achat d'actions ne pourra pas être inférieur à 80% du cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre de l'article L.225-208 du Code de commerce ou, le cas échéant, du programme de rachat d'actions autorisé par la 14ème

résolution soumise à l'Assemblée générale du 28 mai 2018 au titre de l'article L.225-209 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement.

(6) Le prix d'émission d'un BSA 2018 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA 2018 en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera en tout état de cause au moins égal à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2018 par le Conseil d'administration aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs.

(7) Le prix de souscription est déterminé par le Conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE 2018 et, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé, devra être au moins égal à la plus élevée des valeurs suivantes : (i) la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2018 par le Conseil d'administration ; (ii) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du Conseil d'administration d'attribuer les BSPCE 2018 concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE 2018; étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE 2018, le Conseil d'administration ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites.

4. INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIERES

Les informations suivantes, relatives à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société, doivent être lues conjointement avec l'ensemble du présent document de référence, en particulier avec les commentaires sur les comptes établis sur la base des comptes établis en normes IFRS figurant à la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*".

4.1 Présentation générale de l'activité

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement ("**R&D**") ont mobilisé l'essentiel des ressources pour permettre l'avancement principalement :

- du programme clinique lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb "NATIVE", en cours, pour le traitement de la NASH ;
- du programme clinique lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb "FASST", finalisé en février 2019, pour le traitement de la SSc. La Société, à la suite de la publication des résultats de cette étude au mois de février 2019, a décidé d'interrompre le programme de développement clinique du lanifibranor dans la SSc ;
- du programme clinique odiparcil, dont la Phase clinique IIa dans le traitement de la MPS VI est en cours ; et
- dans une moindre mesure, du développement du portefeuille préclinique de produits de la Société, notamment dans le domaine de l'oncologie.

Ces activités de R&D sont présentées de façon détaillées dans le Chapitre 1 - "*Activités et marchés*" du présent document de référence.

L'évolution des coûts de R&D est analysée en section 4.3.2 "*Charges opérationnelles*" de la présente section.

4.2 Evènements significatifs survenus au cours de l'exercice 2018

4.2.1 Activité et portefeuille produits

▶ **Lanifibranor**

Lanifibranor est un candidat médicament qui dispose d'un mécanisme d'action passant par l'activation de l'ensemble des PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, ou *peroxysome proliferator-activated receptor*) alpha, gamma et delta qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle du processus fibrotique. Son action anti-fibrotique permet notamment de cibler la NASH, une pathologie sévère du foie en fort développement et qui touche déjà aux Etats-Unis plus de 12% de la population et sans aucun traitement approuvé à ce jour.

Les principaux événements significatifs suivants liés au développement de lanifibranor sont survenus au cours de l'exercice de 2018 :

- la deuxième conclusion positive du DSMB de l'étude de phase IIb FASST dans la SSc avec lanifibranor ;
- l'approbation de la demande d'IND par la FDA pour l'étude de Phase II avec lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez des patients atteints de diabète de type 2 (se référer à la section 1.1.4.3.6 : "*Étude Dr Kenneth Cusi – Evaluation de Lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez les patients souffrant de T2D*" du présent document de référence) ;
- les conclusions positives du DSMB pour l'étude de phase IIb dans la SSc et dans la NASH avec lanifibranor (comme indiqué ci-dessus, à la suite des résultats de Phase IIb de l'étude FAAST dans la SSc obtenus en 2019, la Société a interrompu les développements cliniques de lanifibranor dans la SSc) ;

- l'analyse préliminaire positive des résultats de deux études de carcinogénicité de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR a mis en évidence un bon profil de sécurité de lanifibranor (se référer à la section 1.1.4.3.5 : "*NATIVE : une étude clinique de Phase IIb visant à prouver l'innocuité et l'efficacité de lanifibranor chez les patients atteints de la NASH*" du présent document de référence) ;
- la délivrance par l'USPTO d'un nouveau brevet protégeant l'utilisation de lanifibranor dans de nombreuses maladies fibrotiques et étendant sa durée de protection aux États-Unis jusqu'en juin 2035 ;
- l'approbation par la FDA de la demande d'IND pour lanifibranor permettant le lancement du plan de développement clinique aux Etats-Unis ;
- la création de panNASH, groupe d'experts internationaux indépendants pour promouvoir la visibilité et compréhension de la NASH (se référer à la section 1.1.4.3.7 : "*L'initiative PanNASH*" du présent document de référence) ; et
- la dernière visite du dernier patient pour son étude de Phase IIb dans la SSc, ainsi que la deuxième analyse positive du DSMB pour son étude de Phase IIb dans la NASH avec lanifibranor.

▶ **Odiparcil**

Inventiva développe également un second programme clinique avec l'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, un groupe de maladie génétique rare et très grave. A la date du présent document de référence, la Société évalue odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement des patients adultes souffrant de la MPS de type VI. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil permettrait d'adresser d'autres types de MPS. Elle anticipe en effet de conduire des essais cliniques pour les MPS de types I, II, IVa et VII.

Les principaux événements significatifs suivants en lien avec odiparcil sont survenus au cours de l'exercice de 2018 :

- la recommandation positive du premier DSMB de l'étude iMProveS ;
- les résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAG intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI (se référer à la section 1.1.5.5.1 : "*Étude biomarqueurs*" du présent document de référence) et des études précliniques de toxicité chez l'enfant ;
- la poursuite de l'étude de Phase IIa iMProveS avec odiparcil pour les patients atteints de MPS VI, ouverture de deux sites supplémentaires pour sécuriser le recrutement des patients (se référer à la section 1.1.5.5.2 : "*Développements cliniques en cours*" du présent document de référence) ; et
- l'évolution du plan de développement pour raccourcir le délai de mise sur le marché.

▶ **Yap/Tead**

Inventiva développe également un portefeuille de projets dans le domaine de l'oncologie. Parmi ces projets, la Société a développé un projet dans la voie de signalisation Hippo visant à interrompre les interactions entre deux protéines, *Yes Associated Protein* ("**YAP**") et *Transcriptional enhanced associate domain* ("**TEAD**"), qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2019.

Les principaux événements significatifs en lien avec le programme en oncologie survenu au cours de l'exercice de 2018 sont :

- les résultats positifs démontrant l'activité des inhibiteurs Yap/Tead identifiés et brevetés par la Société dans des modèles *vivo* de xénogreffe et PDX (*patient derived xenograft*) avec une activité en monothérapie ou en combinaison avec les traitements de référence ; et
- le lancement des études toxicologiques préliminaires pour sélectionner le candidat clinique du programme en oncologie Yap/Tead en vue de son entrée en Phase I/II.

4.2.2 Partenariats avec Abbvie et Boehringer Ingelheim

Le chiffre d'affaires de la Société est principalement généré par les deux partenariats stratégiques mis en place par la Société :

- l'accord de partenariat conclu avec AbbVie en août 2012 (le "**Partenariat AbbVie**") décrit à la section 1.4.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du présent document de référence.

  La collaboration d'Inventiva avec AbbVie a progressé avec l'entrée en Phase I du candidat-médicament ABBV-157. A la suite de cette décision et à l'identification d'un candidat "back-up" à ABBV-157, le travail d'Inventiva pour découvrir de nouveaux agonistes inverses de ROR disponibles par voie orale est maintenant achevé. La Société demeure éligible aux paiements d'étapes cliniques, réglementaires et commerciaux ainsi qu'aux redevances sur les agonistes inverses de ROR découverts au cours de la collaboration.

- Le partenariat de recherche, de découverte et de licence conclu avec le laboratoire Boehringer Ingelheim en mai 2016 (le "**Partenariat BI**" décrit à la section 1.4.2 "*Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim*" du présent document de référence.

  A la suite de l'exercice par Boehringer Ingelheim de son option pour développer conjointement de nouveaux traitements dans le cadre de sa collaboration avec la Société, débutée en mai 2016, et le versement d'un premier paiement d'étape de 2,5 millions d'euros, la collaboration est entrée en phase de criblage de molécules. Les premières molécules identifiées sont en cours d'optimisation par les équipes d'Inventiva et de Boehringer Ingelheim.

La part de ces deux partenariats dans le chiffre d'affaires de la Société s'élève à 58,6% et 83,3% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2018 et 2017 respectivement, et est analysée à la section 4.3.1 *"Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation"* de la présente section.

4.2.3 Evénements impactant le capital social de la Société

4.2.3.1 Augmentation de capital

Le 17 avril 2018, la Société a levé 35,5 millions d'euros grâce à une augmentation de capital par voie de placement privé auprès d'investisseurs européens et américains, avec l'émission de 5 572 500 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros. Le produit net de l'émission de 32,4 millions d'euros permet à la Société de financer ses activités pour les programmes déjà engagés jusqu'au premier semestre 2020, notamment pour assurer :

- la poursuite du développement clinique de lanifibranor et en particulier les travaux préparatoires de la Phase III dans le traitement de la NASH,
- la poursuite du développement clinique d'odiparcil et en particulier le lancement de la Phase Ib chez les enfants souffrant de la MPS VI, le développement du « package » clinique dans les MPS I, II, IVa et VII et les travaux préparatoires de la Phase III dans le traitement des MPS I, II, IVa, VI et VII, et
- la poursuite du développement des différents programmes de recherche en cours.

Cet événement et son impact sur les états financiers sont décrits en note 1.2 "*Faits marquants*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence.

4.2.3.2 Nouveaux plans d'AGA et de BSA attribués sur la période

▶ **Nouveaux plans d'attribution d'actions gratuites**

Le Conseil d'administration de la Société a décidé la mise en place de trois plans d'attribution d'actions gratuites à certains salariés de la Société : deux d'entre eux (AGA 2018-1 et AGA 2018-2) le 26 janvier 2018 et le troisième (AGA 2018-3) le 14 décembre 2018.

Les dispositions de ces plans sont décrites en notes 1.2 "*Faits marquants*" et 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence.

▶ **Nouveaux plans de bons de souscriptions d'actions**

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration de la Société a décidé d'attribuer 126 000 bons de souscriptions d'actions à des consultants de la Société ou à leurs associés.

Les dispositions de ce plan sont décrites en notes 1.2 "*Faits marquants*" et 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence.

4.2.3.3 Contrat de liquidité

Le 19 janvier 2018, la Société a signé un nouveau contrat de liquidité avec la société Kepler Cheuvreux en remplacement du précédent contrat de liquidité conclu avec Oddo BHF, pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction (se référer à la note 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence).

A la date du présent document de référence, le contrat avec la société Kepler Cheuvreux est prolongé pour une durée de 12 mois à compter du 1er janvier 2019.

4.2.4 Crédit Impôt Recherche

A la suite du contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 dont la Société a fait l'objet, une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR sur les trois exercices contrôlés a été reçue.

Malgré l'interlocution départementale engagée (se référer à la section 2.1.7.1 "*Contrôle fiscal*" du présent document de référence), la Société a reçu le 17 août 2018 un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

La Société a contesté l'exigibilité de la créance CIR et l'engagement de la procédure de mise en recouvrement pendant la durée de la procédure d'interlocution en cours par réclamation contentieuse le 29 août 2018. Cette réclamation a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019. Une décharge totale de l'imposition au titre du CIR a été demandée.

A ce jour, la Société reste dans l'attente d'une réponse concernant les réclamations contentieuses.

La Société n'a pas encore reçu le remboursement de son CIR pour l'exercice 2017 et ne peut prévoir à quel moment celui-ci aura lieu.

Au 31 décembre 2018, compte tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estime le risque maximum lié au redressement fiscal portant sur le CIR à 0,4 million d'euros, intégralement provisionnés dans les comptes. En conséquence, la provision a été ajustée au risque maximum estimé

par la Société (0,4 million) et une reprise de 0,1 million d'euros a été comptabilisée sur l'exercice clos le 31 décembre 2018.

4.3 Analyse des résultats

4.3.1 Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

Produits opérationnels *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Chiffre d'affaires	3 197	4 797
Chiffre d'affaires	**3 197**	**4 797**
Subventions	16	833
Crédit d'impôt recherche	4 837	4 321
Autres	-	8
Autres produits d'exploitation	**4 853**	**5 161**
Total chiffre d' affaires et autres produits d' exploitation	**8 050**	**9 958**

Chiffres d'affaires

Le chiffre d'affaires est principalement composé des revenus des partenariats de recherche avec AbbVie et Boehringer Ingelheim. La diminution du chiffre d'affaires de 1,6 million d'euros, soit 33%, sur l'exercice 2018 par rapport à l'exercice 2017 s'explique principalement par :

- la diminution du chiffre d'affaires généré par les honoraires récurrents des partenariats de recherche AbbVie et B.I.: 1,9 million d'euros en 2018 contre 4,0 millions d'euros en 2017, soit une diminution de 2,1 millions d'euros, ou 42%, qui s'explique principalement par la fin de la période de co-développement du programme RORγ dans le cadre de la collaboration AbbVie à la suite de la décision d'entrer en Phase I avec le candidat-médicament ABBV-157. Le travail d'Inventiva est par conséquent terminé sur le programme RORγ et seuls quelques travaux relatifs au programme MCL-1 sont encore en cours jusqu'en mars 2019 ;
- la légère diminution des revenus liés aux autres prestations de services de 0,4 million d'euros entre les exercices 2018 et 2017. Cette diminution s'explique principalement par l'arrêt des prestations de sous-traitance ;
- partiellement compensées par l'augmentation de 0,9 million d'euros du chiffre d'affaires relatif au contrat de prestation de services conclu avec Enyo Pharma, à la suite du démarrage de la phase 2 du contrat.

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation diminuent de 0,3 millions d'euros, ou 6%, par rapport à l'exercice 2017. Cette diminution s'explique principalement par la diminution de 0,8 million d'euros des produits liés aux quatre subventions octroyées par l'ANR et Eurostars. Le montant des produits constatés sur chaque exercice au titre de ces subventions est proportionnel aux dépenses de recherche et développement encourues sur les projets concernés (YAP/TEAD, SUV39H1 et NSD2) et justifiées (*i.e.* acceptées par l'organisme et ouvrant droit aux versements). Dès le 31 décembre 2017, la quasi-totalité des dépenses couvertes par ces subventions était justifiée, seul un montant résiduel a été justifié sur l'exercice 2018, ouvrant droit au versement de 15 milliers d'euros de subvention. Aucune nouvelle subvention n'a été obtenue au cours de l'exercice 2018.

Cette diminution est partiellement compensée par l'augmentation des produits liés au CIR résultant de trois demandes rectificatives relatives aux CIR au titre des exercices 2014, 2015 et 2017, pour un montant total de 0,7 million d'euros.

4.3.2 Charges opérationnelles

Charges opérationnelles *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Frais de recherche et développement	(31 638)	(26 733)
Marketing - Développement commercial	(225)	(353)
Frais généraux et administratifs	(6 045)	(5 062)
Total charges opérationnelles	**(37 908)**	**(32 148)**

4.3.2.1 Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche se répartissent de la manière suivante :

Frais de recherche et développement *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Consommables	(2 210)	(2 088)
Energie et fluides	(504)	(513)
Brevets	(401)	(403)
Etudes	(17 351)	(13 308)
Maintenance	(934)	(1 003)
Honoraires	(98)	(97)
Systèmes d'informations	(766)	(853)
Charges de personnel	(7 625)	(7 040)
Amortissements, dépréciations et provisions	(770)	(1 009)
Autres frais de recherche	(978)	(419)
Total frais de recherche et développement	**(31 638)**	**(26 733)**

L'augmentation des frais de recherche de 4,9 millions d'euros, ou 18%, s'explique principalement par la hausse des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de développement de lanifibranor et d'odiparcil, de 4,0 millions d'euros, telles que détaillés ci-dessous :

Lanifibranor

Les dépenses d'études engagées sur le projet lanifibranor, ont augmenté de 2,7 millions d'euros ou 29% pour atteindre 11,9 millions d'euros pour l'exercice 2018.

Dans la continuité de 2017, les dépenses de l'exercice 2018 liées à lanifibranor se répartissent en deux principales catégories : (i) les activités liées aux études cliniques et (ii) les activités de développement incluant le développement pharmaceutique, les études précliniques de pharmacologie et de toxicologie chez l'animal et les activités affaires réglementaires.

Les frais liés aux activités d'études cliniques ont notamment porté sur les développements suivants sur la période :

Traitement de la NASH

- Poursuite de l'étude NATIVE de Phase IIb avec la continuité des activités réglementaires, l'ouverture progressive des sites et le suivi de l'étude, l'analyse des échantillons biologiques, l'approvisionnement des unités de traitement.

Traitement de la dcSSC

- Poursuite de l'étude FASST de Phase IIb qui concerne 145 patients dont le dernier a été traité en octobre 2018. Les principales lignes de dépenses sont affectées aux CRO clinique et aux analyses des échantillons biologiques.

Par ailleurs, des frais ont également été engagés sur l'exercice 2018 dans le cadre de l'initiation et de la préparation d'une *Investigator Initiated Trial* conduite par le Dr. Cusi et de quatre nouvelles études de phase I.

Les frais liés aux activités de développement de l'exercice 2018 concernent principalement :

- le développement pharmaceutique consistant principalement à l'optimisation du procédé de synthèse de lanifibranor et de la formulation des comprimés, l'identification fournisseurs alternatifs pour les matières premières de la synthèse, la fabrication de lots pilotes et lots cliniques ainsi que le suivi des études de stabilité en cours ;
- les activités réglementaires liées aux différents programmes. Les dépenses concernent principalement :
    - des collaborations avec des experts cliniciens, réglementaires, statisticiens, en assurance qualité, scientifiques et opérations cliniques, permettant à Inventiva d'assurer la réalisation du programme de développement selon les standards de qualité et les exigences réglementaires requis ; et
    - la préparation de documents pour soumission des essais cliniques aux Etats-Unis et en Europe,
- la finalisation du programme de toxicologie comprenant la finalisation de l'étude de reprotoxicité de segment III chez le rat ainsi que des études de cancérogenèse chez le rat et la souris ;
- la poursuite des études *in vitro* et chez l'animal en collaboration avec des experts reconnus dans les domaines thérapeutiques, afin d'améliorer la connaissance des effets de lanifibranor et son mécanisme d'action.

▶ **Odiparcil**

Les dépenses d'études engagées sur le projet odiparcil, ont augmenté de 13% pour atteindre 3,3 millions d'euros sur cet exercice 2018, en augmentation de 0,4 million d'euros par rapport à l'exercice 2017.

Les dépenses d'études sont divisées en deux catégories : (i) le développement préclinique (1,2 million d'euros) et (ii) le développement clinique (2,1 millions d'euros).

En terme de développement clinique, les frais engagés sur l'exercice 2018 sont notamment liés :

- aux activités de préparation et de conduite des essais cliniques (Etude de Phase IIa iMProveS) pour lesquels le premier patient a été recruté en décembre 2017. Les coûts encourus concernent principalement la réalisation des essais, les nouvelles demandes d'essais cliniques pour deux nouveaux pays ainsi que la préparation de l'approvisionnement clinique pour les potentielles études à venir ; et

- au lancement de l'étude Safe-KIDDS. Les activités correspondent principalement à l'achèvement de la phase de production d'odiparcil (principe pharmaceutique), le développement d'une préparation pharmaceutique destinée à l'enfant ainsi que des frais de conseils liés à la préparation de la documentation réglementaire.

En terme de développement préclinique, les frais engagés sur l'exercice 2018 sont notamment liés :

- aux activités toxicologiques, pharmacologiques, CMC et pharmacocinétiques ; et
- aux frais de conseils liés à la préparation de la documentation réglementaire (soumission du plan d'investigation pédiatrique et réunion pré-IND avec la FDA).

▶ **YAP/TEAD**

Les dépenses d'études engagée sur le projet YAP/TEAD ont augmenté de 0,6 million d'euros, soit 76%, par rapport à l'exercice 2017 pour atteindre un montant de 1,4 million d'euros sur l'exercice 2018.

Les frais d'études engagés sur l'exercice sont notamment liés :

- à la poursuite de la phase d'optimisation et l'obtention de composés ayant une activité dans la bande des 200nM à la fois en transactivation et prolifération cellulaire ;
- la poursuite de la caractérisation biologique de composés sélectionnés avec la détermination du mécanisme d'action sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses ;
- au lancement de l'évaluation *in vitro* des composés identifiés ;
- à l'évaluation de nouveaux composés dans des modèles de xénogreffes, seuls ou en combinaison avec des traitements standards ;
- à la caractérisation toxicologique de deux composés chez le rongeur ; et,
- au développement et à l'optimisation de la synthèse de la substance médicamenteuse.

Par ailleurs, la hausse des frais de développement provient également de l'augmentation des charges de personnel de 0,6 million d'euros qui s'explique d'une part par le renforcement du pôle développement clinique et, d'autre part, par l'impact de la mise en place des plans d'attribution gratuite d'actions et de bons de souscriptions d'actions (se référer aux notes 1.2 "*Faits marquants*", *10* "*Capitaux propres*" et 19.1 "*Charges de personnel et effectifs*" de la section de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*").

4.3.2.2 Dépenses de marketing et de développement commercial

Les frais de *marketing* et de développement commercial se répartissent de la manière suivante :

***Marketing* – Développement commercial** *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Honoraires	-	(25)
Système d'information	(9)	(12)
Charges de personnel	(182)	(306)
Autres charges opérationnelles	(34)	(9)
Total dépenses de *marketing* et de développement commercial	**(225)**	**(353)**

La diminution des frais de marketing et de développement commercial de 0,1 million d'euros, ou 36%, par rapport à l'exercice 2017 résulte principalement de la décision d'interrompre l'activité de prestations de services sous-traitées (à l'exception des partenariats de recherche et développement significatifs). Les moyens mis à la disposition de cette activité, dont le personnel dédié à son développement commercial, ont ainsi progressivement diminué depuis le premier trimestre 2017, ce

qui impacte à la baisse les charges de personnel et les honoraires relatifs au marketing et développement commercial pour un montant total de 0,1 million d'euros.

4.3.2.3 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs sont principalement composés de frais de personnel administratif, de charges support (principalement constituées de frais de sécurité, de taxes et locations diverses), de dépenses informatiques non scientifiques et d'honoraires. Les frais généraux et administratifs se ventilent de la manière suivante :

Frais généraux et administratifs *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Honoraires	(1 431)	(1 111)
Systèmes d'informations	(49)	(71)
Charges support (dont taxes)	(584)	(549)
Charges de personnel	(2 266)	(2 051)
Amortissements, dépréciations et provisions	(179)	(227)
Autres charges opérationnelles	(1 536)	(1 054)
Total frais généraux et administratifs	**(6 045)**	**(5 062)**

L'augmentation des frais généraux et administratifs de 1,0 million d'euros, ou 19%, par rapport à l'exercice 2017 provient principalement de l'augmentation des autres frais généraux et administratifs de 0,5 million d'euros, ou 46%, et de la hausse des charges d'honoraires de 0,3 million d'euros, ou 29%, par rapport à l'exercice 2017.

Cette variation s'explique principalement par la hausse des coûts de conseils essentiellement dans le domaine juridique, de conseil stratégique et de communication financière externe, en lien avec les opérations menées par la Société et, dans une moindre mesure, le suivi du contrôle fiscal en cours.

Par ailleurs, l'augmentation des frais de personnel de 0,2 million d'euros, ou 10%, s'explique par la mise en place de trois nouveaux plans d'AGA et un plan de BSA sur l'exercice 2018, augmentant les charges de personnel par rapport à l'exercice 2017 (se référer aux notes notes 1.2 "*Faits marquants*", *10* "*Capitaux propres*" et 19.1 "*Charges de personnel et effectifs*" de la section de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*").

4.3.3 Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels sont présentés ci-dessous :

Autres produits et charges opérationnels *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Autres produits opérationnels	1 932	255
Autres charges opérationnelles	(5 327)	(704)
Autres produits et charges opérationnels	**(3 395)**	**(449)**

Sur l'exercice 2018, les autres charges et produits opérationnels sont principalement liés au contrôle fiscal des exercices 2013, 2014 et 2015 et plus particulièrement au volet taxe sur les salaires (se référer à la note 13 "*Provisions*" de la section de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*"). Ainsi, suite à la réception de l'AMR, les éléments suivants ont été comptabilisés :

- une charge à payer pour un montant de 1,9 million d'euros correspondant à la somme demandée sur AMR ;
- un produit à recevoir pour un montant de 1,9 million d'euros, somme à recevoir de la part du Groupe Abbott conformément aux termes de l'*Additional Agreement* modifiant l'APA ; et
- une provision pour 1,1 million d'euros couvrant le risque fiscal relatif à la taxe sur les salaires des exercices 2016 et 2017 (qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle par l'administration fiscale).

Sur l'exercice 2017, les autres produits opérationnels étaient principalement composés de plus-values de cessions dont 0,2 million d'euros relatifs à la vente d'un actif immobilier. Les autres charges opérationnelles étaient principalement constituées des coûts de transaction relatifs à l'introduction en bourse de la Société au mois de février 2017. Ces coûts n'étant pas directement attribuables à l'augmentation de capital, ils ont été comptabilisés en charge sur le premier semestre 2017 pour un montant de 0,7 million d'euros.

Les coûts relatifs à l'augmentation de capital par voie de placement privé du 17 avril 2018 sont présentés en déduction de la prime d'émission pour un montant de 3,1 millions d'euros sur l'exercice 2018 (se référer aux notes 1.2 "*Faits marquants*" et *10* "*Capitaux propres*" de la section de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*"). Par ailleurs, des coûts de transaction ont été enregistrés pour 2,2 million d'euros sur l'exercice 2018.

4.3.4 Résultat financier

Résultat financier *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Revenus des équivalents de trésorerie	120	277
Gains de change	21	29
Autres produits financiers	-	2
Produits d'actualisation	-	9
Total produits financiers	**142**	**317**
Charges d'intérêts financiers	(4)	(5)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(202)	(3)
Pertes de change	(36)	(21)
Charges d'actualisation	(11)	(9)
Total charges financières	**(253)**	**(39)**
Résultat financier	**(111)**	**278**
Résultat financier hors impact de l'accord conclu avec Abbott [(a)]	**(111)**	**269**

[(a)] *APA décrit au paragraphe 1.2. Faits marquants de la section 4.7 "Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018"*

Le résultat financier diminue de 0,4 million d'euros, ou 140%, par rapport à l'exercice 2017. Cette diminution du résultat financier s'explique principalement par la diminution des équivalents de trésorerie due à une fragilisation conjoncturelle des marchés obligataires qui entrainent une diminution du résultat financier de 0,4 million d'euros : sur l'exercice 2018, les équivalents de trésorerie génèrent une perte nette de 0,1 million d'euros sur la période, en comparaison avec des revenus nets s'élevant à 0,3 million d'euros sur l'exercice 2017. En cumulé sur les exercices 2017 et 2018, la Société enregistre un gain net de 0,2 million d'euros relatifs aux placements de ses équivalents de trésorerie.

4.3.5 Impôts sur les sociétés

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33 %.

Impôts sur les sociétés *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Résultat avant impôts	(33 364)	(22 361)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	**11 120**	**7 453**
Crédits d'impôts	1 658	1 834
Différences permanentes	867	1 246
Autres différences	(269)	(225)
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(13 630)	(7 029)
Impôt effectivement constaté	**(253)**	3 278
Dont : - impôt courant	-	*333*
- impôt différé	*(253)*	*2 945*
Taux d'impôt effectif	-	-

Les crédits d'impôt comprennent principalement (i) le CIR et (ii) le Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi ("**CICE**"), constituant des produits non taxables et classés respectivement en autres produits opérationnels et en déduction des frais de personnel.

La Société est en situation de pertes fiscales pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017. 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 au 31 décembre 2018 et 2017.

Le produit d'impôt de la période correspond principalement à la variation des impôts différés relatifs à la provision pour indemnités de retraite (se référer à la note 12 "*Impôts différés*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*").

4.3.6 Résultat net

La perte nette s'est élevée respectivement à (33,6) millions d'euros et (19,1) millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2018 et 2017.

4.4 Analyse de la situation financière

4.4.1 Actif non courant

L'actif non courant est principalement constitué d'immobilisations corporelles comprenant principalement les actifs acquis lors de la conclusion de l'APA, et d'immobilisations incorporelles comprenant principalement des brevets, licences, marques et logiciels.

Actif non courant *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Immobilisations incorporelles	1 543	1 806
Immobilisations corporelles	4 261	4 516
Impôts différés actifs	-	253
Autres actifs non courants	2 374	572
Total actif non courant	**8 178**	**7 147**

L'actif non courant augmente de 1,0 million d'euros, ou 14%, comparativement au 31 décembre 2017. Cette variation provient principalement de :

- la diminution de la valeur nette des immobilisations corporelles et incorporelles due à l'amortissement annuel des immobilisations (se référer aux notes 4 et 5 de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*") ;
- la reprise des impôts différés actifs dont la probabilité de recouvrement a été estimée incertaine au 31 décembre 2018 (se référer à la note 12 "*Impôts différés*" de la section 4.7) ; et
- l'augmentation des autres actifs non courants suite à l'enregistrement d'un produit à recevoir de la part du groupe Abbott de 1,9 million d'euros lié au contrôle fiscal des exercices 2013, 2014 et 2015 (se référer à la note 13 "*Provisions*" de la section 4.7).

4.4.2 Actif courant

Actif courant *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Stocks	410	473
Clients et comptes rattachés	6	64
Créances d'impôt	9 434	4 464
Autres créances	5 093	3 168
Trésorerie et équivalents de trésorerie	56 692	59 051
Total actif courant	**71 634**	**67 220**

L'actif courant augmente de 4,4 millions d'euros, ou 7%, comparativement au 31 décembre 2017. Cette augmentation s'explique notamment par :

- l'augmentation des créances d'impôt de 5,0 millions d'euros principalement liée au provisionnement au cours de l'exercice de la créance de CIR au titre de l'exercice 2018 et des demandes rectificatives au titre des exercices 2014, 2015 et 2017 pour un montant total de 4,8 millions d'euros (4,2 millions d'euros de créance de CIR 2018 et 0,7 millions d'euros de demandes rectificatives), alors que le CIR au titre de l'exercice 2017 n'a pas été versé ; et
- l'augmentation des autres créances de 1,9 million d'euros principalement due à la comptabilisation d'un crédit de TVA à recevoir s'élevant à 1,7 million d'euros au 31 décembre 2018, contre 0,3 million d'euros au 31 décembre 2017, suite au gel des remboursements de ces crédits par l'administration fiscale, en lien avec l'avis de mise en recouvrement reçu par la Société en août 2017 (se référer à la note 13 "*Provisions*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*"). La Société anticipe que la totalité de ces crédits de TVA lui soit remboursée sur le premier semestre 2019 à la suite de la mise en place d'une garantie bancaire (se référer à la note 27 "*Événements postérieurs à la clôture*" de la section 4.7).

Ces augmentations sont partiellement compensées par la diminution de la trésorerie et équivalents de trésorerie de 2,4 millions d'euros (se référer à la partie 4.5 "*Trésorerie et Capitaux*" de la présente section).

4.4.3 Capitaux propres

Capitaux propres *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Capital social	223	164
Primes d'émission	77 460	44 992
Résultat de la période	(33 617)	(19 083)
Réserves	17 530	35 821
Total capitaux propres	**61 596**	**61 895**

Les capitaux propres de la Société diminuent de 0,3 million d'euros comparativement au 31 décembre 2017. Cette variation provient principalement de l'augmentation de capital réalisée par la Société en avril 2018 pour un montant de 32,4 millions d'euros net ainsi que de l'enregistrement de la charge relative au paiements fondés sur des actions pour un montant de 0,8 million d'euros compensés par les pertes de (33,6) millions d'euros générées sur l'exercice 2018.

Les mouvements de capitaux propres intervenus sur la période du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2018 sont décrits de manière détaillée en note 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*".

4.4.4 Passif non courant

Passif non courant *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Dettes financières à long terme	74	220
Provisions - part long terme	358	477
Provisions pour retraites	1 029	866
Passifs sur contrats – part long terme	1 673	1 896
Total passif non courant	**3 134**	**3 460**

La diminution du passif non courant par rapport au 31 décembre 2017 s'élève à 0,3 million d'euros, ou 9%, et s'explique principalement par :

- la diminution des passifs sur contrats (part long terme) de 0,2 million d'euros, ou 12%, qui s'explique par l'avancement enregistré sur les différents contrats, notamment le partenariat B.I. (se référer à la note 16 "Passifs *sur contrats*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" pour plus de détails) ; et
- la diminution des dettes financières de 0,1 million d'euros, ou 66%, qui s'explique par les remboursements des emprunts souscrits auprès des banques Crédit Agricole, CIC Lyonnaise et Société Générale, selon l'échéancier fixé.

4.4.5 Passif courant

Passif courant *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Dettes financières à court terme	151	262
Provisions - part court terme	1 140	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 372	5 382
Passifs sur contrats – part court terme	548	811
Autres passifs courants	4 871	2 558
Total passif courant	**15 082**	**9 013**

Le passif courant augmente de 6,1 millions d'euros, ou 67%, comparativement au 31 décembre 2017. Cette variation est principalement liée à :

- l'augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés pour un montant de 3,0 millions d'euros en lien principalement avec l'augmentation des frais engagés dans les programmes de recherche et développement ;
- l'augmentation des autres passifs courants suite à l'enregistrement de la somme réclamée par l'administration fiscale au titre du contrôle fiscal des exercices 2013, 2014 et 2015 relatif à la taxe sur les salaires, pour un montant de 1,9 million d'euros (se référer à la note 13 "*Provisions*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*") ; et

la constatation d'une provision couvrant le risque fiscal relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices clos 2016 et 2017, pour un montant de 1,1 million d'euros (se référer à la note 13 "*Provisions*" de la section 4.7).

4.5 Trésorerie et Capitaux

Le présent chapitre est consacré à la présentation des informations concernant les capitaux propres, les liquidités et les sources de financement de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018.

4.5.1 Trésorerie nette

Au 31 décembre 2018, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 56,7 millions d'euros contre 59,1 millions d'euros au 31 décembre 2017.

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont essentiellement placées dans des OPCVM monétaires et des comptes à terme mobilisables rapidement en cas de besoin de liquidités.

Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de R&D.

Après déduction des dettes financières, la Société est en situation de trésorerie nette positive. Les emprunts sont présentés en section 4.5.2.2 ci-après.

Analyse de l'endettement financier *en milliers d'euros*	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**(56 692)**	**(59 051)**
Passif financier courant [1]	151	262
Endettement financier courant (A)	**151**	**262**
Passif financier non courant	74	220
Endettement financier non courant (B)	**74**	**220**
Endettement financier (A) + (B)	**225**	**482**
Endettement financier net	**(56 467)**	**(58 569)**

[1] *dont 5 milliers d'euros de découverts bancaires*

A l'exception des comptes à terme nantis comptabilisés dans les actifs financiers non courants pour un montant total de 0,1 million d'euros au 31 décembre 2018, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de sa trésorerie.

4.5.2 Informations sur les sources de financement

4.5.2.1 Financement par le capital

Au 31 décembre 2018, le capital social s'élevait à 222 milliers d'euros, en augmentation de 58 milliers d'euros comparativement au 31 décembre 2017. Cette augmentation est liée à :

- l'émission de 5 572 500 actions ordinaires nouvelles dans le cadre de l'augmentation de capital de la Société du 17 avril 2018 (se référer à la note 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*"), pour un montant nominal de 56 milliers d'euros majoré d'une prime d'émission de 35,4 millions d'euros ;
- l'exercice de BSPCE par les salariés de la Société sur la période du 5 au 20 janvier 2018, donnant lieu à l'émission de 180 300 actions ordinaires nouvelles, soit montant nominal de 1 803 euros majoré d'une prime d'émission de 106 384 euros ; et,
- l'acquisition d'AGA par les salariés de la Société le 19 avril 2018, donnant lieu à l'émission de 60 000 actions ordinaires nouvelles, soit une augmentation du capital de 600 euros.

Les augmentations de capital de la Société ont été la principale source de financement de la Société sur l'exercice 2018.

Dans le cadre de son augmentation de capital par voie de placement privé, la Société a porté le montant total de l'offre à 35,5 millions d'euros. Les coûts de transaction liés à cette opération se sont élevés à 3,1 millions d'euros présentés en totalité en déduction de la prime d'émission. Le montant net levé de 32,4 millions d'euros a été reçu le 17 avril 2018.

Net de l'ensemble des frais d'émissions et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSPCE, la Société a donc reçu un montant net de 32,5 millions d'euros sur le premier semestre 2018 reflété dans les flux de trésorerie liés aux opérations de financement de la période.

4.5.2.2 Financement par emprunt bancaire

Analyse de l'endettement financier *en milliers d'euros*	Emprunt CA 2015	Emprunt CIC 2015	Emprunt SG 2015	Autres[1]	Total
Dette au 31 décembre 2016	**192**	**123**	**192**	**121**	**628**
+ encaissements	-	-	-	-	-
- Remboursements	(57)	(35)	(51)	(3)	(146)
Dette 31 décembre 2017	**135**	**88**	**141**	**118**	**482**
+ encaissements	-	-	-	2	2
- Remboursements	(57)	(36)	(51)	(115)	(259)
Dette au 31 décembre 2018	**78**	**52**	**90**	**5**	**225**

[1] *Dont une avance remboursable de la COFACE reçu en février 2016 pour un montant de 115 milliers d'euros, intégralement remboursée sur l'exercice 2018 et les intérêts courus sur emprunts s'élevant à 5 milliers d'euros au 31 décembre 2018.*

La Société a conclu trois emprunts distincts :

- un emprunt de 285 milliers d'euros à taux d'intérêt fixe de 1,32 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 23 avril 2015 auprès du Crédit Agricole. Les fonds obtenus ont été investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, des titres financiers (OPCVM) avaient été remis en nantissement pour un montant de 150 milliers d'euros. Le nantissement de ces titres financiers (OPCVM) a été levé en 2017 ;
- un emprunt de 178 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 11 mai 2015 auprès du CIC-Lyonnaise de banque. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 135 milliers d'euros au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été principalement investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque ; et
- un emprunt de 254 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 24 septembre 2015 auprès de la Société Générale. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 milliers d'euros euros au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été principalement investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque.

A l'exception du nantissement lié à l'emprunt souscrit auprès de la Société Générale, ces emprunts ne contiennent aucun engagement financier de la Société (se référer à la note 23 "*Engagements hors bilan*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*").

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2018 est le suivant :

31 décembre 2018 *en milliers d'euros*	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	146	74	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées[1]	5	-	-	-
Total dettes financières	**151**	**74**	**-**	**-**

[1] *dont intérêts courus sur emprunts*

4.5.2.3 Financement par le CIR

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits à la section 4.2.4 "*Crédit Impôt Recherche*" de la présente section.

Grâce à son statut de PME européenne, 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.

Sur l'exercice 2018, la Société n'a pas encore reçu le remboursement de son CIR calculé sur les dépenses éligibles de l'exercice 2017 et ne peut prévoir à quel moment celui-ci aura lieu.

L'évolution du CIR sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017 se présente comme suit :

Financement par le CIR *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Impact résultat du CIR	4 842	4 321
Impact trésorerie du CIR	-	3 687

Au 31 décembre 2018, l'impact résultat du CIR comprend 4,2 millions d'euros relatifs au CIR de l'exercice 2018 ainsi que 0,7 million d'euros relatifs à des rectifications des CIR 2014, 2015 et 2017.

4.5.2.4 Autres sources de financement

Les impacts de l'APA, décrit en section 1.2 "*Faits marquants*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence, sur la trésorerie des exercices 2018 et 2017 sont les suivants :

Impacts trésorerie *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Encaissements différés	-	6 185
Total des impacts trésorerie	**-**	**6 185**

Au 31 décembre 2017, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 104,4 millions d'euros (avant décaissement de 8,4 millions d'euros pour acquisition de l'activité au 27 août 2012) correspondant aux termes de l'APA, soit 100 % du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires.

Aucun versement additionnel n'a donc été reçu depuis la clôture annuelle du dernier exercice.

4.5.2.5 Sources de financement attendues

La trésorerie nette et équivalents de trésorerie s'élève à 56,7 millions d'euros au 31 décembre 2018.

La Société a prévu les sources de financement suivantes pour son activité à venir :

- les versements trimestriels et paiements d'étape prévus dans le cadre de ses partenariats ;
- les versements de CIR ;
- le financement des investissements par le recours à des emprunts bancaires pour un montant marginal ; et

- les contrats de mise à disposition conclus en 2015 et 2016 décrits à la note 23 "*Engagements hors bilan*" en section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*".

La trésorerie nette au 31 décembre 2018, qui constitue la principale source de financement de la Société, et les entrées de trésoreries attendues de son activité, devraient permettre à la Société de financer ses activités sur la base des programmes déjà engagés jusqu'au premier trimestre 2020.

4.5.3 Analyse des flux de trésorerie

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 :

Flux de trésorerie *en milliers d'euros*	**2018**	**2017** *retraité*
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(34 207)	(17 002)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(420)	6 171
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	32 267	45 014
Variation de la trésorerie	**(2 360)**	**34 184**

Au cours des exercices 2017 et 2018, les principaux besoins de financement de la Société sont les suivants :

- financement des activités, y compris du besoin en fonds de roulement : les flux nets de trésorerie consommés par l'activité s'élèvent respectivement à 34,2 millions d'euros et 17,0 millions d'euros pour les exercices 2018 et 2017. Ils sont principalement dus aux frais de recherche, qui s'élèvent à 31,7 et 26,7 millions d'euros pour les exercices 2018 et 2017 ;
- financement des investissements : les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles comprenant du matériel de recherche et des bibliothèques de composés s'élèvent respectivement à 0,5 million d'euros et 0,4 million d'euros pour les exercices 2018 et 2017 respectivement ; et
- remboursements d'emprunt : les flux de trésorerie liés aux remboursements d'emprunt bancaires et aux concours bancaires courants, nets des flux d'émission, s'élèvent à 0,3 million d'euros pour l'exercice 2018 contre 0,1 million d'euros pour l'exercice 2017.

La Société a bénéficié principalement des sources de financement suivantes :

- 32,5 millions d'euros sur le premier semestre 2018 principalement lié à une augmentation de capital par émission d'actions ordinaires nouvelles, décrite en note 4.2.3.1 "*Augmentation de capital*" de la présente section ;
- 45,1 millions d'euros sur le premier semestre 2017 liés aux augmentations de capital et principalement à l'introduction en bourse ; et
- 6,2 millions d'euros sur le premier semestre 2017 liés aux versements trimestriels de l'APA arrivés à leur terme en avril 2017.

4.5.3.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

en milliers d'euros	2018	2017 *retraité*
Résultat net de la période	**(33 617)**	**(19 083)**
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dépréciation, amortissements et provisions	2 316	1 422
Impôts différés et impôts courants	253	(3 322)
Crédits d'impôts	(4 971)	(4 420)
Plus-values / moins-values de cession	-	(233)
Coût de l'endettement financier net	5	6
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012	-	(9)
Paiements fondés sur des actions	833	684
Marge brute d'autofinancement	**(35 180)**	**(24 956)**
Diminution/(augmentation) des créances d'exploitation et diverses	(3 088)	1 823
Augmentation des dettes d'exploitation et diverses	4 817	3 335
Diminution/(augmentation) des stocks	30	(1)
Crédit d'impôt reçu	-	3 687
Autres (incl. Intérêts versés)	(785)	(891)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	**974**	**7 953**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	**(34 207)**	**(17 002)**

L'augmentation de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 17,2 millions d'euros ou 101%. Cette hausse de besoin de trésorerie s'explique principalement par les effets cumulés suivants :

- la hausse de 4,9 millions d'euros des frais de recherche, en lien avec l'augmentation des ressources allouées en 2018 aux activités de développement clinique pour lanifibranor et odiparcil ;
- le CIR 2016 reçu sur l'exercice 2017 pour un montant de 3,7 millions d'euros, alors que le CIR 2017 n'a pas été versé au cours de l'exercice 2018 et reste en attente de paiement à la clôture de l'exercice ;
- l'encaissement sur l'exercice 2017 d'un paiement d'étape non récurrent de 2,5 millions d'euros lié au Partenariat BI, alors qu'aucun revenu non récurrent n'a été reçu sur 2018 ; et
- le gel de 1,7 million d'euros de crédit de TVA relatifs à la période allant de juin 2018 à décembre 2018, les crédits de TVA ayant été perçus de manière régulière sur l'exercice 2017.

4.5.3.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sur les exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018 sont les suivants :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(549)	(428)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	-	265
Encaissement différé lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012	-	6 185
Variation nette des autres actifs financiers non courants	129	149
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	**(420)**	**6 171**

La diminution de 6,6 millions d'euros s'explique principalement par l'arrêt des versements trimestriels prévus dans l'APA en avril 2017. Aucun versement n'a donc eu lieu sur l'exercice 2018.

Investissements des trois derniers exercices

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

	Exercice clos le 31 décembre		
(en milliers d'euros)	**2018**	**2017**	**2016**
Immobilisations incorporelles	(106)	(108)	(26)
Immobilisations corporelles	(443)	(320)	(202)
Total	**(549)**	**(428)**	**(228)**

Toutes les dépenses de R&D clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux investissements au cours des trois derniers exercices correspondent à l'acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles (se référer également aux notes 4 et 5 de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*") :

- au cours de l'exercice 2018, ces acquisitions concernent essentiellement du matériel de recherche et les logiciels ;
- au cours de l'exercice 2017, essentiellement l'acquisition de matériel de recherche, des applications scientifiques et des composants pour la chimiothèque pour un montant de 0,4 million d'euros et l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires ;
- au cours de l'exercice 2016, essentiellement à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 0,1 million d'euros.

Aucun investissement significatif n'a été réalisé sur l'exercice 2018 et la Société n'a pris aucun engagement ferme d'investissements futurs significatifs.

4.5.3.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Augmentation de capital	32 526	45 160
Remboursement d'emprunts	(259)	(146)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	**32 267**	**45 014**

Sur l'exercice 2018, les flux nets de trésoreries liées aux opérations de financement s'élèvent à 32,3 millions d'euros. Cette ressource de trésorerie provient principalement de l'augmentation de capital par voie de placement privé du 17 avril 2018 avec l'émission de 5 572 500 actions ordinaires qui a permis une levée de fonds de 35,5 millions d'euros.

Net de l'ensemble de frais d'émissions et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSPCE, la Société a donc reçu un montant de 32,5 millions d'euros. L'impact cash de ces opérations sur l'état des flux de trésorerie de la période s'élève à 32,5 millions d'euros (se référer aux notes 1.2 "*Faits marquants*" et 10 "*Capitaux propres*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence).

4.6 Evènements récents et prochaines étapes clés attendues

▶ **Lanifibranor**

Des nouveaux résultats avec lanifibranor seront présentés lors de l'International Liver Congress™ 2019

La Société a annoncé le 4 février 2019 que l'abstract soumis par le Pr. Frank Tacke[26] MD, PhD, à l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*), comparant dans un modèle murin les effets sur les caractéristiques de la NASH du panPPAR lanifibranor et les effets de certains agonistes sélectifs PPARα, PPARγ et PPARδ, a été accepté pour une présentation orale lors du *International Liver Congress*™ 2019, qui se tiendra du 10 au 14 avril 2019 à Vienne en Autriche.

Résultats de l'étude clinique de phase IIb avec lanifibranor dans la SSc

L'étude clinique FASST est un essai clinique de Phase IIb d'une durée de douze mois, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, ayant inclus 145 patients atteints de la dcSSc précoce. Ces patients ont reçu des doses de lanifibranor de 800 mg par jour ou de 1200 mg par jour en deux prises pendant 48 semaines, en plus de leur traitement standard existant, principalement composé d'immunosuppresseurs.

L'étude clinique FASST n'a pas atteint son critère d'évaluation principal défini par la différence moyenne absolue du Score de Rodnan Modifié ("**SRM**") entre la valeur initiale et celle de la semaine 48 par comparaison au placebo. Ce score évalue l'épaisseur de la peau à dix-sept endroits définis sur le corps sur une échelle allant de 0, indiquant une peau normale, à 3, indiquant un épaississement sévère. Une diminution du SRM dans les groupes actifs et placebo a été observée chez seulement quatre patients présentant une progression du SRM pendant la durée de l'étude.

Alors que l'étude n'a pas atteint les critères secondaires fixés, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par les patients a indiqué une tendance favorable à lanifibranor, suggérant un bénéfice ressenti par les patients.

[26] Département de Gastroentérologie, Maladies Métaboliques et Médecine des soins intensifs, Hôpital Universitaire d'Aix-la-Chapelle, Allemagne / Département d'Hépatologie /Gastroentérologie, Hôpital Universitaire de La Charité, Berlin, Allemagne

Parmi cette population fragile et poly-médiquée, lanifibranor a été associé à un profil de sécurité favorable. Il n'a pas été observé d'interactions adverses avec les traitements immunosuppresseurs de fond. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était similaire dans les trois groupes traités.

En raison de l'annonce des résultats négatifs de l'étude FAAST, la Société doit envisager une réorganisation qui sera limitée. Sous réserve du respect des consultations et procédures réglementaires requises, une telle réorganisation pourrait entraîner une réduction limitée des effectifs, notamment pour ce qui concerne les services dédiés à la recherche et au développement, afin de permettre à la Société de se concentrer sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH, d'odiparcil pour le traitement des MPS et de YAP-TEAD dans le domaine de l'oncologie. En complément du projet de réduction des effectifs précité, des réduction des frais généraux seraient également mises en œuvre.

▶ **Autres événements récents**

Garantie donnée à l'administration fiscale

Le 1er février 2019, dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant à la fois le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 3,4 millions d'euros et pour laquelle la Société a nanti 0,7 million d'euros.

Exercice de 274 BSPCE 2013 et acquisition de 10 000 AGA

274 BSPCE ont été exercés et 10 000 AGA ont été acquises fin janvier 2019, ayant pour conséquence une augmentation de capital de 374 euros et l'émission de 27 400 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,01 euro.

Pour plus de détails sur ces événements récents, se référer à la note 27 "*Événements postérieurs à la clôture*" de la section 4.7 "*Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" du présent document de référence.

▶ **Prochaines étapes clés attendues**

- Fin du recrutement de l'étude Native évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ;
- Fin du recrutement de l 'étude évaluant lanifibranor dans le traitement de la NAFLD chez des patients atteints de diabète de type 2 ;
- Fin du recrutement de l'étude iMProveS évaluant odiparcil chez des patients atteint de MPS VI ;
- Désignation par la FDA du statut de "maladie pédiatrique rare" pour la MPS VI dans le cadre du programme odiparcil ;
- Lancement d'une étude de biomarqueurs chez des patients atteints de MPS VI ;
- Lancement de l'étude clinique de Phase I/II évaluant odiparcil dans le traitement des enfants atteints de la MPS VI ;
- Résultats de l'étude clinique de Phase IIa iMProveS évaluant odiparcil dans le traitement de la MPS VI ;
- Sélection du candidat clinique dans le programme oncologie Yap/Tead ;
- Résultats des études de phase I de ABBV-157.

4.7 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018

La Société qui n'a ni de filiale, ni de participation, a établi volontairement, en plus de ses comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne. L'Assemblée générale annuelle de mai 2019 approuvant les comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 se prononcera sur les comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises et tels que présentés à la section 7.2 du présent document de référence.

4.7.1 Incorporations par référence des comptes IFRS 2017 et 2016

En application de l'article 28 du règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2016 établis selon le référentiel IFRS ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement aux sections 20.1.2 "*Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS*" et 20.4 "Vérification des informations financières historiques annuelles" du document de référence enregistré par l'AMF le 26 avril 2017 sous le numéro R.17-025 ; et
- les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2017 établis selon le référentiel IFRS ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement aux sections 4.6.2 "*Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2017 établis selon le référentiel comptable IFRS*" et 4.7 "*Rapport du Commissaire aux comptes*" du document de référence enregistré par l'AMF le 13 avril 2018 sous le numéro R.18-013.

4.7.2 Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon le référentiel comptable IFRS

Etat de la situation financière
(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*[1]	1er janvier 2017 *retraité*[1]
Immobilisations incorporelles	4	1 543	1 806	2 073
Immobilisations corporelles	5	4 261	4 516	4 958
Impôts différés actifs	12	-	253	325
Actifs disponibles à la vente		-	-	149
Autres actifs non courants	6	2 374	572	237
Total actif non courant		**8 178**	**7 147**	**7 742**
Stocks	7	410	473	472
Clients et comptes rattachés	8.1	6	64	771
Créances d'impôt	8.2	9 434	4 464	3 731
Autres actifs courants	8.2	5 093	3 168	5 230
Autres créances diverses	8.2	-	-	6 176
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	56 692	59 051	24 868
Total actif courant		**71 634**	**67 220**	**41 248**
Total actif		**79 812**	**74 367**	**48 989**
Capital social	10	223	164	100
Primes d'émission	10	77 460	44 992	-
Réserves	10	17 530	35 821	42 667
Résultat de la période	10	(33 617)	(19 083)	(7 306)
Total capitaux propres		**61 596**	**61 895**	**35 462**
Dettes financières à long terme	11	74	220	482
Impôts différés passifs	12	-	-	3 013
Provisions - part long terme	13	358	477	346
Provisions pour retraites	14	1 029	866	695
Passifs sur contrats - part long terme	16	1 673	1 896	97
Total passif non courant		**3 134**	**3 460**	**4 633**
Dettes financières à court terme	11	151	262	146
Provisions - part court terme	13	1 140	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	15.1	8 372	5 382	4 364
Passifs sur contrats - part court terme	16	548	811	461
Autres passifs courants	15.2	4 871	2 558	3 923
Total passif courant		**15 082**	**9 013**	**8 894**
Total passif et capitaux propres		**79 812**	**74 367**	**48 989**

[1] *Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète (se référer à la note 2.1)*

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*[1]
Chiffre d'affaires	18	**3 197**	**4 797**
Autres produits d'exploitation	18	4 853	5 161
Frais de recherche et développement	19	(31 638)	(26 733)
Marketing – Développement commercial	19	(225)	(353)
Frais généraux et administratifs	19	(6 045)	(5 062)
Autres produits (charges) opérationnels	20	(3 395)	(449)
Résultat opérationnel		**(33 253)**	**(22 639)**
Produits financiers	21	142	317
Charges financières	21	(253)	(39)
Résultat financier		**(111)**	**278**
Produit (charge) d'impôt	22	(253)	3 278
Résultat net		**(33 617)**	**(19 083)**
Résultat net de base/dilué par action (euros/action)	25	**(1,64)**	**(1,23)**
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	25	20 540 979	15 516 344

[1] *Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète (se référer à la note 2.1)*

Etat du résultat global

(en milliers d'euros)

	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*[1]
Résultat net	**(33 617)**	**(19 083)**
Ecarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	31	15
Effet d'impôt sur les éléments non recyclables en résultat	-	(4)
Eléments non recyclable en résultat	**31**	**11**
Variation de juste valeur	-	1
Effet d'impôt sur les éléments recyclables en résultat	-	(0)
Résultat global	**(33 586)**	**(19 071)**

[1] *Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète (se référer à la note 2.1.)*

Etat des flux de trésorerie

(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*[1]
Résultat net de la période		**(33 617)**	**(19 083)**
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :			
Dépréciation, amortissements et provisions	4, 5	2 316	1 422
Impôts différés et impôts courants	12	253	(3 322)
Crédits d'impôt	8.2	(4 971)	(4 420)
Plus-values / moins-values de cession		-	(233)
Coût de l'endettement financier net	11	5	6
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012[1]		-	(9)
Paiements fondés sur des actions	19.1	833	684
Marge brute d'autofinancement		**(35 180)**	**(24 956)**
Diminution/(augmentation) des créances d'exploitation et diverses	8.1	(3 088)	1 823
Augmentation des dettes d'exploitation et diverses	15	4 817	3 335
Diminution/(augmentation) des stocks	7	30	(1)
Crédit d'impôt reçu	8.2	-	3 687
Autres	8.2	(785)	(891)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		**974**	**7 953**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité		**(34 207)**	**(17 002)**
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	4,5	(549)	(428)
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		-	265
Encaissement différé lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012[2]		-	6 185
Variation nette des autres actifs financiers non courants	6	129	148
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**(420)**	**6 171**
Augmentation de capital	10	32 526	45 160
Remboursement d'emprunts	11	(259)	(146)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement		**32 267**	**45 015**
(Diminution)/augmentation de la trésorerie		**(2 360)**	**34 184**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		59 051	24 868
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture		56 692	59 051

[1] *Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète (se référer à la note 2.1.)*

[2] *Les impacts du regroupement d'entreprises sur le tableau de flux de trésorerie sont présentés en note 1.2.*

Etat des variations des capitaux propres

(en milliers d'euros)

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Capitaux propres
1er janvier 2017 *retraité*[1]		**100**	**-**	**(7 306)**	**42 667**	**35 462**
Résultat de la période		-	-	(19 083)	-	(19 083)
Ecart actuariels nets d'impôt différé		-	-	-	11	11
Variation de juste valeur nette d'impôt différé		-	-	-	1	1
Résultat global de la période		**-**	**-**	**(19 083)**	**12**	**(19 071)**
Affectation du Résultat 2016 *retraité*[1]		-	-	7 306	(7 306)	-
Emission d'actions ordinaires	10.1	57	48 449	-	-	48 506
Coûts de transaction	10.1	-	(3 884)	-	-	(3 884)
Exercice BSA BSPCE	10.3	7	427	-	-	435
Prime de souscription des BSA (Plan 2017)	10.3	-	-	-	104	104
Paiements fondés sur des actions		-	-	-	684	684
Autres mouvements		-	-	-	(43)	(43)
Titres d'autocontrôle	10.2	-	-	-	(297)	(297)
31 décembre 2017 *retraité*[1]		**164**	**44 992**	**(19 083)**	**35 821**	**61 895**
Résultat net de la période		-	-	(33 617)	-	(33 617)
Ecarts actuariels nets d'impôt différé		-	-	-	31	31
Variation de juste valeur nette d'impôt différé		-	-	-	-	-
Résultat global de la période		**-**	**-**	**(33 617)**	**31**	**(33 586)**
Affectation du résultat 2017 *retraité*[1]		-	-	19 083	(19 083)	-
Emission d'actions ordinaires	10.1	56	35 441	-	-	35 497
Coûts de transaction	10.1	-	(3 079)	-	-	(3 079)
Exercice BSAs, BSPCEs et AGAs	10.3 10.4	2	106		(1)	108
Paiements fondés sur des actions		-	-	-	833	833
Titres d'autocontrôle[2]	10.2	-	-	-	(72)	(72)
31 décembre 2018		**223**	**77 460**	**(33 617)**	**17 530**	**61 596**

[1] Comptes retraités suite à la première application de la nouvelle norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients selon la méthode rétrospective complète (se référer à la note 2.1)

[2] Le solde des titres d'autocontrôle au 31 décembre 2018 s'élève à 369 milliers d'euros contre 297 milliers d'euros au 31 décembre 2017, soit une augmentation de 72 milliers d'euros.

Notes aux états financiers

1. Informations relatives à la Société

1.1. Informations relatives à la Société

Inventiva S.A. ("**Inventiva**" ou la "**Société**") est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de maladies pour lesquelles le besoin médical est important dans les domaines de la fibrose, des maladies lysosomales et de l'oncologie.

La Société développe lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ("**NASH**"), une maladie pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. Inventiva évalue actuellement lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb pour le traitement de la NASH, et anticipe de publier les résultats au premier semestre 2020.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccaridose ("**MPS**"). La Société évalue actuellement odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement des patients adultes souffrant de la MPS de type VI. La Société anticipe de présenter les résultats de cet essai au second semestre 2019, et s'ils sont positifs, de lancer en 2021 un essai clinique de Phase III pour le traitement de la MPS VI.

La Société comprend une équipe scientifique dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et informatique, pharmacocinétique et pharmacologie, dispose de sa propre chimiothèque et de ses propres laboratoires et équipements.

Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme de découverte spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique lui permettant d'identifier et de développer des composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications.

D'autres programmes précliniques sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**"), et en collaboration avec Boehringer Ingelheim International GmbH ("**BI**") pour le traitement de la fibrose idiopathique pulmonaire ("**IPF**"). AbbVie évalue actuellement ABBV-157 dans un essai clinique de Phase I, candidat médicament issu de la collaboration avec la Société pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis.

Inventiva est cotée sur le marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017.

1.2. Faits marquants

Constitution de la Société

La Société a été constituée le 27 octobre 2011, et son activité opérationnelle, a débuté le 27 août 2012.

A cette date, dans le cadre du commencement de son activité, la Société a conclu un accord d'acquisition (l'"**Asset Purchase Agreement**" ou "**APA**") avec les laboratoires Abbott ("**Abbott**"), en vertu duquel la Société a acquis les principaux actifs ainsi que les passifs rattachés suivants : le site industriel pour une valeur de 3,5 millions d'euros, une librairie de molécules et des immobilisations corporelles pour 4,1 millions d'euros et des licences pour 1 euro. Ainsi, la valeur totale d'acquisition de ces actifs s'est élevée à 8,4 millions d'euros, cette valeur étant représentative de la juste valeur nette des éléments acquis.

Aux termes de l'APA, la Société a pu bénéficier d'un versement immédiat par Abbott de 8,4 millions d'euros, couvrant l'acquisition des actifs précisés ci-dessus.

De plus, l'accord conclu entre la Société et Abbott prévoyait des versements trimestriels complémentaires dégressifs à la Société, étalés sur cinq années, pour un montant total de 96 millions d'euros.

Par application de la norme IFRS (*International Financial Reporting Standard)* 3 révisée – *Regroupements d'entreprises*, l'accord d'acquisition ainsi conclu est considéré comme une acquisition d'activité. Dans ce cadre, les versements obtenus décrits ci-dessus entrent dans l'évaluation de la contrepartie transférée par l'acquéreur.

Ainsi en application du référentiel IFRS, la Société a acquis une activité dont la situation nette représente une juste valeur de 8,4 millions d'euros. Cette situation nette correspond aux actifs acquis décrits ci-dessus. En contrepartie, la Société pourra bénéficier, de manière étalée sur 5 ans, d'une série de versements pour un montant total de 96,0 millions d'euros, en contrepartie : (i) du maintien de l'activité de recherche sur le site de Daix dans les conditions fixées par l'APA, (ii) du respect de l'utilisation des fonds prévue par l'APA et (iii) du maintien de certains salariés pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA.

La juste valeur du montant de la contrepartie transférée restant à recevoir a été évaluée en date d'acquisition à 94,2 millions d'euros pour tenir compte du paiement étalé.

Par conséquent, cette opération a généré un badwill (ou goodwill négatif) de 102,5 millions d'euros, immédiatement reconnu en résultat lors de l'acquisition, composé de la manière suivante :

- Acquisition d'une activité avec une situation nette à la juste valeur de 8,4 millions d'euros,
- En contrepartie d'un paiement « négatif » dont la juste valeur est de 94,2 millions d'euros.

Une créance actualisée a été initialement constatée à l'actif pour un montant de 94,2 millions d'euros. Par la suite, cette créance est "désactualisée" (conduisant à son augmentation – effet constaté en résultat) et réduite au fur et à mesure de la réception des paiements trimestriels, dont le dernier paiements de 6,2 millions d'euros a été reçu par la Société en avril 2017.

Au compte de résultat de l'exercice 2012, un *badwill* de 102,5 millions d'euros a été comptabilisé en produit opérationnel. La "désactualisation" de la créance est comptabilisée en produit financier. Par ailleurs, la comptabilisation du badwill en 2012 a créé une différence par rapport à sa prise en compte fiscale, matérialisée par un impôt différé passif de 28,7 millions d'euros en 2012, cet impôt différé passif diminue progressivement sur les périodes présentées.

Les principaux impacts dans le temps du regroupement d'entreprises sur le compte de résultat et sur le tableau de flux de trésorerie ont été synthétisés ci-dessous.

en milliers d'euros	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**
Impacts Résultat						
Badwill	102 535	-	-	-	-	-
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305	127	9
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619	6 072	3 027
Total des impacts résultat	**74 134**	**7 187**	**6 940**	**6 924**	**6 199**	**3 036**
Impacts trésorerie						
Encaissement lors du regroupement d'entreprises	14 511	-	-	-		
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426	6 185
Total des impacts trésorerie	**20 654**	**20 022**	**19 897**	**20 229**	**17 426**	**6 185**

Augmentations de capital

Introduction en bourse

En février 2017, la Société a réalisé avec succès son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ("**Euronext Paris**") dans le cadre d'une offre à prix ouvert ("**OPO**") et d'un placement global auprès d'investisseurs institutionnels. Le nombre total d'actions offertes dans le cadre de son introduction en bourse s'est élevé à 5 706 577 actions ordinaires, représentant 36% du capital social, permettant à la Société de lever environ 48,5 millions d'euros par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension (357 122 actions) et exercice partiel de la clause de surallocation (55 357 actions).

Le montant, net des commissions bancaires de 2,6 millions d'euros, a été reçu pour partie le 16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation).

Le prix définitif de l'OPO a été établi à 8,50 euros par action.

Les négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris ont débuté le 15 février 2017.

Sur l'exercice 2017, la Société a supporté des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, à hauteur de 4,0 millions d'euros.

Avant l'exercice 2017, la Société avait commencé à supporter des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital pour un montant de 2,2 millions d'euros. Une partie de ces frais avait été différée et portée à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances pour un montant de 0,6 million d'euros. Ces coûts ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée.

Ces coûts de transaction ont entrainé les impacts suivants sur les états financiers de l'exercice 2017 :

- les coûts de transaction directement attribuables à l'augmentation de capital ont été présentés en déduction de la prime d'émission pour un montant de 3,9 millions d'euros.

- les autres coûts de transaction qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital (mais qui sont attribuables à l'introduction en bourse) ont été passés en charges non courantes pour un montant de 0,7 million d'euros.

Les montants ci-dessus comprennent les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, qui ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre le nombre d'actions émises dans le cadre de l'augmentation de capital par rapport au nombre d'actions existantes avant l'opération.

Placement privé

Le 17 avril 2018, Inventiva a procédé à une augmentation de capital par voie de placement privé avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires.

Le Conseil d'Administration du 12 mars 2018 a fixé les termes définitifs de cette augmentation de capital et a décidé l'émission de 5 572 500 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros (0,01 euros de valeur nominale majorée d'une prime d'émission de 6,36 euros par action), permettant à la Société de lever 32,4 millions d'euros (produit net des coûts de transaction).

Le règlement-livraison des actions nouvelles pour un montant brut de 35,5 millions d'euros ainsi que leur admission aux négociations sur Euronext Paris a eu lieu le 17 avril 2018.

Dans le cadre de cette augmentation de capital, la Société a supporté sur l'exercice2018 des coûts de transaction à hauteur de 3,1 millions d'euros comprenant la rémunération des intermédiaires financiers ainsi que les frais juridiques et administratifs. L'ensemble de ces coûts est présenté en déduction de la prime d'émission en capitaux propres.

Partenariat de recherche avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie afin de préciser les conditions dans lesquelles la Société réalisera, ponctuellement pendant toute la durée du contrat, des prestations de services pour le compte d'AbbVie en application de demandes de prestation ad hoc conclues entre les parties et précisant les travaux de recherche devant être réalisés par la Société.

Le Master Research Services Agreement ("**MRSA**") et l'APA ont été signés de manière concomitante.

Cependant,

- ils font l'objet de deux contrats distincts,
- ils ont été signés avec deux contreparties juridiquement distinctes (Abbott et AbbVie),
- le MRSA a été conclu à des conditions de marché.

En conséquence, l'APA et le MRSA n'ont pas été considérés comme une transaction unique, mais ont fait l'objet d'un traitement comptable distinct.

En contrepartie, de la fourniture de prestations de services par la Société en application du contrat cadre et des différentes demandes de prestation ad hoc (ensemble, la "**Collaboration AbbVie**"), AbbVie s'est engagée à verser à la Société des honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustables annuellement en fonction de l'inflation, ainsi que tout autre montant additionnel pouvant être spécifié dans chaque demande de prestation de services ad hoc.

La collaboration AbbVie a été signée pour une durée initiale de cinq ans. Après avoir été prolongée d'une année supplémentaire en août 2017 en ce qui concerne le programme RORγ et d'une année supplémentaire en mars 2018 en ce qui concerne un programme différent, la collaboration AbbVie prendra fin en mars 2019.

Selon les termes de l'APA, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Dans le cadre du partenariat, la Société et AbbVie ont conclu diverses demandes de prestations portant sur plusieurs programmes de recherche dont le projet RORγ. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet RORγ que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes.

Sur l'exercice clos le 31 décembre 2018, la collaboration AbbVie a généré 0,9 million d'euros de chiffre d'affaires représentant 26,8% du chiffre d'affaires de la Société, contre 2,7 millions d'euros de chiffre d'affaires soit 56,3% du chiffre d'affaires sur l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Partenariat de recherche et développement avec BI

La Société a conclu en mai 2016 un accord de recherche et de licence, le Research Collaboration and Licence Agreement (le "**Partenariat BI**") avec BI. Ce partenariat a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de l'IPF, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par un déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques.

Selon les termes de ce partenariat, Inventiva sera en charge de la validation d'une nouvelle cible prometteuse non divulguée pour développer une approche innovante dans le traitement de l'IPF. Les phases du programme de recherche d'un candidat médicament seront menées conjointement par les équipes d'Inventiva et de BI, ce dernier étant seul responsable des phases de développement préclinique et clinique et de la phase de commercialisation.

En contrepartie des prestations de recherche réalisées, le contrat prévoit notamment la rémunération suivante :

- Paiement initial de 0,5 million d'euros reçu en mai 2016,
- Paiements trimestriels correspondant à la rémunération des chercheurs mis à la disposition du programme, en fonction du nombre d'équivalent temps pleins ("**ETP**"),
- Paiements en cas d'exercice par BI d'options de prolongation du contrat au-delà des phases 1 et 2,
- Paiements en cas d'atteinte de jalons techniques et commerciaux, représentant la part la plus significative des revenus potentiels futurs liés à ce contrat.

BI a exercé au mois de septembre 2017 son option pour développer conjointement de nouveaux traitements de l'IPF. L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible et les données générées au cours du programme confirment un potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. L'IPF a été sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par BI a également déclenché le versement d'un premier paiement d'étape de 2,5 millions d'euros à Inventiva.

Sur l'exercice 2017, le chiffre d'affaires de 1,3 million d'euros réalisé avec BI comprend les montants suivants:

- Rémunération des ETP : 0,8 million d'euros de revenus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.
- Paiement d'étape : l'exercice de l'option faisant suite à la validation d'une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose a déclenché le versement d'un paiement de 2,5 millions d'euros sur le second semestre 2017 dont 0,5 million d'euros ont été comptabilisés en chiffre d'affaires sur l'exercice 2017 en fonction de l'état d'avancement du Partenariat BI.

Sur l'exercice 2018, le chiffre d'affaires de 1,0 million d'euros réalisés avec BI comprend les montants suivants :

- Rémunération des ETP : 0,8 million d'euros de revenus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.
- Paiement d'étape : 0,2 million d'euros sur l'exercice 2018 en fonction de l'état d'avancement du Partenariat BI.

Le Partenariat BI représente respectivement 31,8% et 27,0% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017.

Plans d'attribution d'actions gratuites ("AGA")

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de deux plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 92 300 actions gratuites (les "**AGA 2017-1**"), dont (i) 10 000 n'ont pas été attribuées et (ii) 4 800 sont devenues caduques ;
- 70 000 actions gratuites (les "**AGA 2017-2**"), dont (i) 10 000 n'ont pas été attribuées et (ii) 60 000 définitivement acquises à compter du 18 avril 2018.

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1, soit jusqu'au 18 avril 2019 ;
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2, soit jusqu'au 18 avril 2018 ;
- Une période de conservation d'un an ;
- Une condition de présence ; et
- Aucune condition de performance.

La juste valeur des AGA d'Inventiva correspond au cours de l'action Inventiva, diminuée d'une décote d'incessibilité. A la date d'attribution, la juste valeur de chaque AGA a été estimée à 7,04€.

Le 26 janvier 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de deux plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 10 000 actions gratuites (les "**AGA 2018-1**"), totalement acquises le 26 janvier 2019 ; et
- 65 700 actions gratuites (les "**AGA 2018-2**").

Les plans ont les mêmes caractéristiques que ceux attribués par le Conseil d'administration du 18 avril 2017 :

- une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2018-1, soit le 26 janvier 2019 ;
- une période d'acquisition de 2 ans pour les AGA 2018-2, soit le 26 janvier 2020 ;
- une période de conservation d'un an ;
- une condition de présence ; et
- aucune condition de performance.

La juste valeur des AGA d'Inventiva correspond au cours de l'action Inventiva, diminué d'une décote d'incessibilité. A la date d'attribution, la juste valeur des AGA 2018-1 et des AGA 2018-2 est estimée à 5,54€.

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution d'un troisième plan d'émissions de 265 700 actions gratuites (les "**AGA 2018-3**") à 88 salariés de la Société.

Le plan a les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de 2 ans ;
- Une période de conservation d'un an ;
- Une condition de présence ; et
- Aucune condition de performance.

La juste valeur des AGA d'Inventiva correspond au cours de l'action Inventiva. A la date d'attribution, la juste valeur des AGA 2018-3 est estimée à 6,05€.

Les mouvements d'AGA ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits en note 10.4 "*Attributions gratuites d'actions*".

Plans de bons de souscriptions d'actions ("BSA")

Le 29 mai 2017, le Conseil d'Administration de la Société a attribué 195 000 BSA (les "BSA 2017") à des membres du Conseil d'Administration, dont 20 000 devenus caducs à la suite du départ d'un des membres du Conseil d'Administration. Les BSA 2017 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.

Au 29 mai 2017, la juste valeur des BSA a été estimée à partir du modèle de Black & Scholes avec les hypothèses suivantes :

- Valeur du sous-jacent au 29 Mai 2017 ;
- Volatilité observée sur deux échantillons de sociétés cotées comparables ;
- Durée de vie économique (milieu de la période d'exercice).

A la date d'attribution, la juste valeur de chaque BSA a été estimée à 2,47€.

Les BSA 2017 sont exerçables au plus tard le 29 mai 2027 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 6,675 euros. Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé d'attribuer 126 000 BSA (les "**BSA 2018**") à des consultants de la Société ou à leurs associés :

- 36 000 BSA au profit de M. David Nikodem ;
- 10 000 BSA au profit de JPG Healthcare LLC ;
- 80 000 BSA au profit ISLS Consulting, société détenue par M. Jean-Louis Junien, administrateur de la Société.

Les BSA 2018 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan concerne trois bénéficiaires, pour deux d'entre eux, il se décompose en 3 tranches avec des périodes d'acquisition entre 1 et 3 ans, et pour le troisième les BSA seront intégralement acquis le 8 novembre 2019. A compter de l'acquisition, l'exercice des BSA est possible jusqu'au 14 décembre 2028.

La juste valeur des BSA 2018 est estimée à 1,98€ par BSA.

Les mouvements de BSA ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits en note 10.3 "*Options de souscription d'actions*".

Contrôle fiscal

Les conclusions du contrôle fiscal portant sur la période 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 ont été reçues par la Société. Inventiva contestant ces conclusions, des discussions avec l'administration fiscale ont eu lieu tout au long de l'exercice 2018 et continuent à la date d'approbation des présents états financiers.

La description des contrôles et de leur incidence sur les comptes est disponible en Note 13 "*Provisions*".

2. Base de préparation des états financiers

La Société, qui n'a pas de filiale ni de participation, a établi volontairement en plus de ses comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne.

Ces comptes ont été établis chaque année depuis son exercice de création soit l'exercice clos le 31 décembre 2012, afin de pouvoir présenter des données comptables qui soient comparables avec la majeure partie des sociétés de son secteur d'activité, et notamment les sociétés cotées.

Les comptes individuels établis selon les normes IFRS présentés dans ce jeu de comptes couvrent les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017. Ils ont été arrêtés par le Conseil d'Administration de la Société en date du 25 février 2019.

Ces comptes constituent un jeu d'états financiers supplémentaire par rapport aux comptes sociaux statutaires de la Société qui sont établis selon les principes comptables français.

Le référentiel IFRS est disponible sur le site Internet de la Commission Européenne (http://ec.europa.eu/finance/accounting/ias/index_fr.htm). Il comprend les normes approuvées par l'International Accounting Standards Board ("IASB"), c'est-à-dire les IFRS, les normes comptables internationales ("IAS") et les interprétations émanant de l'IFRS Interpretations Committee ("IFRS IC").

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1er janvier 2018

- IFRS 15 - *Produits des activités ordinaires tires de contrats avec des clients*, qui remplace notamment les normes IAS 18 - *Produit des activités ordinaires* et IAS 11 - *Contrats de construction* pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018, définit à nouveau les concepts de reconnaissance du revenu. IFRS 15 développe une méthodologie en cinq étapes pour permettre la comptabilisation du revenu qui sont les suivantes :
    - Identification du (des) contrat(s) avec un client ;
    - Identification des différentes obligations de performance distinctes du contrat ;
    - Détermination du prix de la transaction ;
    - Affectation du prix de la transaction aux différentes obligations de performance ;
    - Comptabilisation du produit lorsque les obligations de performance sont satisfaites.

  Les impacts détaillés de première application de cette norme sont présentés en note 2.1 "*Impact de la première application de la norme IFRS 15*".

- IFRS 9 - *Instruments financiers* remplace IAS 39 - *Instruments financiers et évaluation* concernant le classement et l'évaluation des instruments financiers. IFRS 9 distingue 3 catégories pour les actifs financiers : les actifs évalués au coût amorti, les actifs à la juste valeur par capitaux propres et les actifs à la juste valeur par compte de résultat. Le classement

dépend du business model de l'entité et des caractéristiques des flux de trésorerie de l'actif financier. Concernant les passifs financiers, la norme reste très proche d'IAS 39, sauf qu'elle impose de reconnaître tout changement de risque de crédit propre en capitaux propres pour les passifs financiers évalués à la juste valeur par compte de résultat.

Les impacts détaillés de première application de cette norme sont présentés en note 2.2 "*Impact de la première application de la norme IFRS 9*".

Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables

- IFRS 16 - *Contrats de location*, qui remplace la norme IAS 17 - *Contrats de location* pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019, définit les principes de reconnaissance et d'évaluation, ainsi que les informations à présenter en Annexe liés aux contrats de location, pour le bailleur et le preneur. IFRS 16 supprime, pour le preneur, la classification d'un contrat de location en contrat de location simple ou contrat de location financement, et introduit un modèle unique de comptabilisation des contrats de location. L'application de cette norme conduit le preneur à comptabiliser, pour chaque contrat de location, (i) un actif et un passif au bilan, et (ii) la dépréciation de l'actif séparément de l'intérêt de la dette au compte de résultat. Deux exemptions sont néanmoins possibles pour les contrats de courte durée (inférieure à 12 mois) et les contrats de faible valeur. Au 31 décembre 2018, les contrats de location de la Société sont limités aux actifs suivants : une cuve d'azote, quelques photocopieurs, deux voitures, et depuis 2018, un fibroscan et un bureau localisé à Paris. La Société est également bailleur dans le cadre de trois contrats (se référer à la note 23 "*Engagements hors bilan*"). La Société finalise actuellement son analyse pour mesurer précisément les impacts de l'application de la nouvelle norme IFRS 16. Néanmoins, aucun impact significatif n'est attendu.

2.1. Impact de la première application de la norme IFRS 15

▶Principes généraux

Inventiva applique depuis le 1er janvier 2018 la norme IFRS 15 - *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients*.

Dans son rapport financier semestriel au 30 juin 2018, la méthode de transition à IFRS 15 retenue par la Société était la méthode de l'impact cumulatif (sans mesure de simplification pratique), avec pour effet une première application de cette norme à sa date d'entrée en vigueur (c'est-à-dire au 1er janvier 2018). Pour les présents états financiers annuels 2018, la Société a modifié sa méthode de transition et a adopté la méthode de transition rétrospective complète. En conséquence, l'information comparative présentée est retraitée afin de prendre en compte l'impact d'application d'IFRS 15 comme si cette norme avait toujours été appliquée par la Société, ce qui permet à la Société d'améliorer la comparabilité et faciliter la présentation de ses activités d'année en année.

Afin de déterminer l'impact de l'application d'IFRS 15, la Société a procédé à une analyse détaillée de ses principaux contrats conclus avec des clients et de leurs traitements comptables conformément aux critères de reconnaissance du chiffre d'affaires d'IFRS 15. Cet exercice a amené l'identification d'un principal impact sur les comptes de la Société lié au rythme de comptabilisation de chiffre d'affaires des éléments suivants :

- les paiements reçus suite à l'atteinte de jalons techniques (*milestones*) étaient comptabilisés immédiatement en chiffre d'affaires au moment de leur obtention en application d'IAS 18. Ils sont comptabilisés en fonction du niveau d'avancement du projet dès lors que leur obtention devient hautement probable en application d'IFRS 15.

Le chiffre d'affaires total généré par les contrats ainsi que les flux de trésorerie liés restent inchangés, seul le rythme de comptabilisation du revenu au cours de la période contractuelle sera modifié.

▶Impacts chiffrés sur les états financiers de la Société

Les impacts sur le bilan de la Société au 1er janvier 2017 sont présentés ci-dessous :

	Au 1er janvier 2017			
en milliers d'euros	**Publié**	**Impact IFRS 15**	**Reclassement**	**retraité IFRS 15**
Total actif	**48 860**	**130**	**-**	**48 989**
Total actif non courant	**7 611**	**130**	**-**	**7 742**
dont Impôts différés actifs	195	130	-	325
Total actif courant	**41 248**	**-**	**-**	**41 248**
Total capitaux propres	**35 723**	**(261)**	**-**	**35 462**
Total passif	**13 137**	**390**	**-**	**13 527**
Total passif non courant	**4 536**	**97**	**-**	**4 633**
dont Passifs sur contrats – part long	-	97	-	97
Total passif courant	**8 601**	**293**	**-**	**8 894**
dont Passifs sur contrats – part court	-	293	167	461
dont Autres passifs courants	4 091	-	(167)	3 923

La comparaison requise par la norme IFRS 15, entre les états financiers de la période comparative (exercice clos au 31 décembre 2017) reportés en application d'IFRS 15 et ce qu'ils étaient selon l'ancienne norme IAS 18, est présentée dans le tableau ci-dessous :

	Exercice clos le 31 décembre 2017		
en milliers d'euros	**Publié**	**Impact IFRS 15**	**retraité IFRS 15**
Produit des activités ordinaires	**6,521**	**(1 723)**	**4,797**
Résultat opérationnel	**(20 916)**	**(1 723)**	**(22 639)**
Produit (charge) d'impôt	3 409	(130)	3 278
Résultat net	**(17 229)**	**(1 854)**	**(19 083)**

	Au 31 décembre 2017			
en milliers euros	**Publié**	**Impact IFRS 15**	**Reclassements**	**retraité IFRS 15**
Total capitaux propres	**64 009**	**(2 114)**	**-**	**61 895**
Total passif	**10 358**	**2 114**	**-**	**12 472**
Total passif non courant	**1,563**	**1 896**	**-**	**3,460**
dont Passifs sur contrats – part long	-	1 896	-	1 896
Total passif courant	**8 795**	**218**	**-**	**9 013**
dont Passifs sur contrats – part court	-	218	593	811
dont Autres passifs courants	3 151	-	(593)	2 558

Ces impacts s'expliquent par les éléments détaillés en *Principes généraux* ci-dessus.

▶ **Traitements comptables des principaux contrats conclus avec des clients**

Traitement comptable du partenariat de recherche, de découverte et de licence conclu avec Boehringer Ingelheim

Selon les termes de ce partenariat, Inventiva et Boehringer Ingelheim conduisent un programme de recherche conjoint dont la durée initiale est de 72 mois, ce qui porte le terme au 2 mai 2022. Ce programme de recherche est placé sous la responsabilité d'un *Joint Steering Committee* dans lequel BI dispose d'une voix prépondérante lui permettant de prendre les décisions majeures et, par conséquent, lui donnant le contrôle. Boehringer Ingelheim sera ensuite le seul responsable des phases suivantes de développement et de commercialisation.

Ce contrat s'analyse comme un contrat de prestation de services de recherche et développement ayant pour objet la délivrance d'une licence relative à de nouvelles molécules thérapeutiques découvertes dans le cadre de ce programme de recherche conjointe.

La Société identifie donc une unique obligation de performance satisfaite au fur et à mesure de sa réalisation mesurée sur la base des temps encourus par les chercheurs consacrés au projet.

En contrepartie de sa participation au programme de recherche conjoint, Inventiva recevra :

- un paiement initial lors de la signature de la collaboration ;
- une subvention de recherche basée sur un nombre défini de chercheurs consacrés au projet (le " *Research funding*"), versée trimestriellement ;
- des paiements d'étape en fonction de l'avancement du programme de recherche et développement ou de l'atteinte d'étapes règlementaires et commerciales ; et
- des redevances sur les ventes des produits issus du partenariat réalisées lors de la phase de commercialisation.

Les paiements d'étape, considérés comme des paiements variables, seront inclus dans le prix de transaction dès que leur obtention deviendra hautement probable ce qui conduira à une révision à la hausse du prix du contrat et à un ajustement cumulatif du revenu dans le compte de résultat. Cela se traduit par un « étalement » du chiffre d'affaire généré en fonction des efforts restant à fournir par la Société.

Les redevances basées sur les ventes seront reconnues au fur et à mesure qu'elles deviendront hautement probables, *i.e.* généralement lorsque les ventes seront réalisées.

Traitement comptable du contrat de prestation de services conclu avec Enyo Pharma

Ce contrat de prestation de services entre la Société et Enyo Pharma a pour objet la mise en place par Inventiva d'un criblage virtuel d'une chimiothèque de molécules. Dans ce cadre, les termes du contrat mettent en avant deux principales phases :

- Phase 1 de préparation, développement et conservation d'une bibliothèque de composés achevée depuis le second semestre 2017 ;
- Phase 2 de développement des molécules ayant un fort potentiel pour devenir des médicaments. L'exécution de cette phase a été confirmée par Enyo Pharma au cours du quatrième trimestre 2017 et a débuté le 1er avril 2018 pour une durée d'un an en contrepartie d'une rémunération forfaitaire de 1,4 million d'euros.

La phase 2 étant conditionnée au succès de la phase 1, elle est analysée comme une obligation de performance distincte satisfaite au fur et à mesure de sa réalisation. Le chiffre d'affaire sera donc comptabilisé à l'avancement sur la base des temps passés par les chercheurs et scientifiques.

Traitement comptable du partenariat de recherche avec Abbvie

Le contrat de services de recherches conclu avec Abbvie en août 2012 devant arriver à échéance le 27 août 2017, il a été prorogé pour une durée d'un an afin de permettre la conduite de travaux supplémentaires notamment dans le projet RORγ, en contrepartie d'un supplément de prix de 0,9 million d'euros reflétant le prix de vente séparé des services additionnels promis.

Cet amendement au contrat initial est considéré comme une nouvelle obligation de performance au sens d'IFRS 15, satisfaite au fur et à mesure des temps passées par les chercheurs et scientifiques pour la réalisation des travaux de recherche et développement.

▶ **Impacts sur les principes et méthodes comptables de la Société**

Les principes comptables relatifs à la reconnaissance du revenu décrits dans les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ont été amendés et sont appliqués par la Société à compter du 1er janvier 2018. La note 2.2.20 "*Produit des activités ordinaires*" après mise à jour est présentée en note 3.15 "*Chiffre d'affaires*".

2.2. Impact de la première application de la norme IFRS 9

▶ **Principes généraux**

Inventiva applique la norme IFRS 9 - *Instruments financiers* depuis le 1er janvier 2018.

Actifs financiers

La norme IFRS 9 entraine pour les actifs financiers non dérivés un changement de dénomination des sous-catégories d'actifs financiers sans toutefois modifier les principes de valorisation de ces actifs qui restent évalués soit à la juste valeur, soit au coût amorti.

Les modèles de valorisation utilisés par Inventiva restent inchangés.

Passifs financiers

Par ailleurs, la norme IFRS 9 ne modifie pas les modalités de comptabilisation des passifs financiers détenus par Inventiva.

Inventiva ne détient aucun instruments financiers dérivés ou de couverture.

Par conséquent, l'application de la norme IFRS 9 n'a pas d'impact comptable sur les comptes de la Société, seule la modification de dénomination des catégories d'actifs financiers a entrainé un ajustement de la note 17 "*Actifs et passifs financiers*".

▶ **Impacts sur les principes et méthodes comptables de la Société**

Les principes comptables relatifs aux actifs financiers présentés dans les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ont été amendés. La note 2.2.7 "*Actifs disponible à la vente*" est supprimée et la note 2.2.11 "*Clients et comptes rattachés*" après mise à jour est présentée en note 3.6 "*Clients et comptes rattachés*".

3. Principes et méthodes comptables

Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des états financiers sont décrites ci-après. Sauf mention particulière, ces méthodes ont été appliquées de façon permanente à tous les exercices présentés.

3.1. Immobilisations incorporelles

Conformément à la norme IAS 38 - *Immobilisations incorporelles*, les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un programme de recherche est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du programme de recherche ;
- Intention d'achever le programme, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le programme;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au programme de recherche en cours.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, la Société considère que les 6 critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché. L'application de ce principe a conduit à comptabiliser l'ensemble des coûts de développement en charges.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d'utilisation.

De la bibliothèque de composés acquise dans le cadre de l'APA, ainsi que de l'ensemble des composés chimiques acquis ensuite, faisant l'objet d'un amortissement sur 13 ans correspondant à leur durée d'utilisation estimée.

3.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition.

Les amortissements sont calculés suivant la durée d'utilisation estimée des actifs. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. Une revue complète des durées d'utilisation des immobilisations

acquises est réalisée annuellement et donne lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

3.3. Autres actifs non courants

Les autres actifs non courants comprennent les comptes à terme ne respectant pas les critères de comptabilisation en équivalents de trésorerie selon la norme IAS 7 - *Etats des flux de trésorerie*.

3.4. Dépréciation d'actifs non financiers

En application de la norme IAS 36 - *Dépréciation d'actifs*, les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation lorsqu'en raison d'événements ou de circonstances particulières, la recouvrabilité de leurs valeurs comptables est mise en doute. Une dépréciation est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. 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. Pour les actifs non financiers ayant subi une perte de valeur, la reprise éventuelle de la dépréciation est examinée à chaque date de clôture annuelle ou intermédiaire.

3.5. Stocks

En application de la norme IAS 2 - *Stocks*, les stocks sont comptabilisés au plus faible de leur coût, déterminé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré (PUMP) ou de leur valeur nette de réalisation. En cas de perte de valeur, l'éventuelle dépréciation est comptabilisée en Autres produits (charges) opérationnels.

3.6. Clients et comptes rattachés

Les créances clients sont évaluées à leur valeur nominale, qui correspond généralement à la juste valeur de la contrepartie à recevoir, nette des pertes de valeur, le cas échéant.

3.7. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les comptes courants bancaires, les dépôts bancaires à vue et les autres placements à court-terme très liquides assortis d'échéances initiales inférieures ou égales à trois mois et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Les équivalents de trésorerie peuvent inclure des OPCVM monétaires lorsque les trois critères suivants sont réunis :

- leur maturité n'excède pas trois mois à l'origine ;
- le flux de trésorerie obtenu à la conversion est connu ;
- le risque de perte de valeur est négligeable.

Les découverts bancaires sont inscrits au passif dans l'état de la situation financière en dettes financières courantes.

3.8. Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

3.9. Paiements fondés sur des actions

Depuis sa création, la Société met en place un plan de rémunération dénoué en instruments de capitaux propres sous la forme de Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE") attribués à des salariés et de Bons de Souscription d'actions ("BSA") attribués à des partenaire externes ou d'Attribution Gratuite d'Actions ("AGA"). Sur 2018, trois plans d'AGA et un plan de BSA ont été attribués à certains salariés ou prestataires de service de la Société. Ces différents plans sont détaillés en Note 10 "*Capitaux propres*".

En application de la norme IFRS 2 - *Paiement fondé sur des actions*, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits sont accordés aux employés ou non-employés. Les valeurs des BSA, BSPCE et AGA sont déterminées avec l'assistance d'un expert indépendant selon les méthodes décrites ci-après.

Avant l'introduction en bourse de la Société sur le marché Euronext, la valeur des bons était déterminée sur la base de méthodes de valorisation multicritères :

- L'approche de marché, qui indique la valeur d'une activité par comparaison avec des sociétés cotées et/ou des transactions récentes portant sur des sociétés/actifs comparables
- L'approche intrinsèque, qui indique la valeur d'une activité par référence à la valeur actuelle des flux de trésorerie que l'activité pourrait générer dans le futur. Cette approche nécessite la mise en œuvre de la méthode des "Discounted Cash Flows".

Depuis la cotation de la Société, la valeur des bons est déterminée en utilisant le modèle de Black & Scholes basé sur la valeur de l'actif sous-jacent à la date d'attribution (cours de bourse), la volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables et la durée de vie économique des bons.

La valeur des AGA correspond au cours de l'action à la date d'attribution, diminué d'une décote d'incessibilité.

La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits comme décrit en notes 1.2 "*Faits marquants*" 10.3 "*Options de souscription d'actions*", 10.4 "*Attributions gratuites d'actions*".

En cas de vente ou de réémission ultérieure de ces instruments de capitaux propres, les produits perçus, nets des coûts supplémentaires directement attribuables à la transaction et de l'incidence fiscale afférente, sont inclus dans les capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société.

3.10. Emprunts et dettes financières

Les emprunts bancaires sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, i.e. le produit de leur émission (juste valeur de la contrepartie reçue) déduction faite des coûts de transaction supportés. Ils sont par la suite comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Toute différence entre leur juste valeur initiale et leur valeur de remboursement est comptabilisée en compte de résultat sur la durée de vie des emprunts selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Le taux d'intérêt effectif est le taux qui permet de faire coïncider l'actualisation des sorties de trésorerie futures estimées (y compris les coûts de transactions) sur la durée de vie prévue du passif

financier ou, si cela est approprié, sur une période plus courte, avec la valeur nette comptable de l'emprunt lors de sa comptabilisation initiale.

3.11. Fournisseurs

Les fournisseurs sont initialement comptabilisés à leur valeur nominale, à l'exception des fournisseurs disposant de délais de règlements supérieurs aux délais de règlements standards, auquel cas ils sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti selon la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

3.12. Impôts courants et différés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles au titre de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les règles fiscales appliqués pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

La charge d'impôt de l'exercice comprend l'impôt exigible à payer et l'impôt différé. L'impôt est comptabilisé au compte de résultat, sauf s'il est rattaché à des éléments comptabilisés dans les autres éléments du résultat global ou directement dans les capitaux propres. Dans ce cas, l'impôt est également comptabilisé dans les autres éléments du résultat global ou directement en capitaux propres, respectivement.

Impôts courants

La charge d'impôt exigible est calculée sur la base du bénéfice imposable de l'exercice, au moyen des taux d'imposition adoptés ou quasi adoptés à la clôture de l'exercice. La Société évalue régulièrement les positions retenues pour l'établissement des déclarations fiscales pour chaque situation où les règles fiscales applicables sont sujettes à interprétation. Elle comptabilise des provisions, lorsqu'elles sont appropriées, sur la base des montants qu'elle s'attend à payer à l'administration fiscale.

Crédit d'impôt recherche ("CIR")

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) 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.

Seules les sociétés répondant aux critères européens de Petites et Moyenne entreprises ("PME") sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assuré qu'elle répondait aux critères européens définissant une PME et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

La créance de CIR est comptabilisée sur la ligne "Créances d'impôts" dans l'état de la situation financière.

Impôts différés

L'impôt différé est comptabilisé sur la base des différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et passifs dans les comptes de la Société et les bases fiscales correspondantes utilisées dans le calcul du bénéfice imposable. Un impôt différé n'est pas comptabilisé s'il provient de la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif suite à une transaction qui n'est pas un

regroupement d'entreprises et qui, au moment de la transaction, n'affecte ni le bénéfice comptable, ni le bénéfice imposable (perte fiscale).

Les actifs et passifs d'impôt différé sont évalués sur la base des taux d'imposition et de la règlementation fiscale adoptée ou quasi adoptée à la fin de l'exercice et dont l'application est attendue sur la période au cours de laquelle l'actif d'impôt différé concerné sera réalisé ou le passif d'impôt différé réglé. Les actifs et passifs d'impôt différé ne sont pas actualisés.

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés s'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible, et que ces impôts différés concernent la même entité imposable et la même autorité fiscale.

Impôts différés actifs

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires déductibles, report en avant des pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés, dans la mesure où il est probable que la différence temporaire se résorbera dans un avenir prévisible et qu'il existera un bénéfice imposable auquel pourra être imputée la différence temporaire.

La valeur recouvrable des actifs d'impôt différé est revue à chaque clôture et la valeur comptabilisée est réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l'utilisation de tout ou partie de l'avantage de cet actif d'impôt différé. Les actifs d'impôt différé non reconnus sont réappréciés à chaque date de clôture et sont reconnus dans la mesure où il devient probable qu'un bénéfice futur imposable permettra de les recouvrer.

Impôts différés passifs

Des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires imposables, sauf dans la mesure où la Société est capable de contrôler la date à laquelle la différence temporaire se résorbera et qu'il est probable que la différence temporaire ne se résorbera pas dans un avenir prévisible.

3.13. Provisions pour retraites

Engagements de retraite

La Société dispose d'un régime de retraite à prestations définies, en vertu duquel son engagement se limite au versement des cotisations, qui sont comptabilisées en charges au cours de l'exercice pendant lequel les salariés ont rendu les services associés.

Le passif inscrit au bilan au titre des régimes de retraite et assimilés à prestations définies correspond à la valeur actualisée de l'obligation liée aux régimes à prestations définies à la clôture, déduction faite des actifs des régimes. L'obligation au titre des régimes à prestations définies est calculée chaque année par des actuaires indépendants selon la méthode des unités de crédit projetées. La valeur actualisée de l'obligation au titre des régimes à prestations définies est déterminée en actualisant les décaissements de trésorerie futurs estimés sur la base d'un taux d'intérêt d'obligations d'entreprises de première catégorie, libellées dans la monnaie de paiement de la prestation et dont la durée avoisine la durée moyenne estimée de l'obligation de retraite concernée.

Des écarts actuariels sont générés par les changements d'hypothèses et les écarts d'expérience (*i.e.* différences entre les hypothèses retenues et la réalité constatée). Ces gains ou pertes actuariels sont reconnus immédiatement et en totalité dans les autres éléments du résultat global et ne font pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en compte de résultat.

La charge nette de l'exercice comptabilisée dans le compte de résultat au titre des prestations définies correspond :

- au coût des services rendus (acquisition de droits supplémentaires) ;
- au coût financier ;
- au coût des services passés ;
- à l'effet des liquidations de régime.

L'effet de désactualisation de l'obligation est comptabilisé en résultat financier.

Indemnités de fin de contrat de travail

Les indemnités de fin de contrat de travail sont dues lorsque l'entreprise met fin au contrat de travail d'un salarié avant l'âge normal de son départ en retraite ou lorsqu'un salarié accepte de percevoir des indemnités dans le cadre d'un départ volontaire. Dans le cas d'indemnités de fin de contrat de travail, l'événement qui génère l'obligation n'est pas l'activité du membre du personnel mais au contraire sa cessation d'activité. Dans le cas d'une offre effectuée pour encourager les départs volontaires, l'évaluation des indemnités est fondée sur le nombre de personnes dont on s'attend à ce qu'elles acceptent l'offre.

Plans d'intéressement et de primes

La Société comptabilise un passif et une charge au titre des intéressements et des primes, sur la base d'une formule qui tient compte des performances de la Société.

3.14. Autres provisions

Selon la norme IAS 37 - *Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels*, les provisions sont comptabilisées lorsque (i) la Société est tenue par une obligation légale ou implicite découlant d'événements passés ; (ii) il est plus probable qu'improbable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation ; et (iii) le montant de la provision peut être estimé de manière fiable. Les provisions pour restructuration incluent les indemnités de fin de contrat de travail. Les pertes opérationnelles futures ne sont pas provisionnées.

Lorsqu'il existe un certain nombre d'obligations similaires, la probabilité qu'une sortie de ressources soit nécessaire au règlement de ces obligations est déterminée en considérant la catégorie d'obligations comme un tout. Bien que la probabilité de sortie pour chacun des éléments soit faible, il peut être probable qu'une certaine sortie de ressources sera nécessaire pour régler cette catégorie d'obligations dans son ensemble. Si tel est le cas, une provision est comptabilisée.

Le montant comptabilisé en provision correspond à la meilleure estimation des dépenses nécessaires à l'extinction de l'obligation actuelle à la date de clôture de l'exercice. Lorsque l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, le montant de la provision correspond à la valeur actualisée des dépenses attendues que la Société considère nécessaires pour éteindre l'obligation. Le taux d'actualisation avant impôt utilisé reflète les appréciations actuelles du marché concernant la valeur temps de l'argent et les risque spécifiques liés au passif. L'effet de la désactualisation de la provision dû à la valeur temps est comptabilisé en résultat financier.

3.15. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires est reconnu conformément à la norme IFRS 15 - *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients* d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2018.

A ce jour, le chiffre d'affaires d'Inventiva correspond essentiellement aux revenus générés par les partenariats de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques AbbVie et BI.

Accords de collaboration et licences

Les contrats sont analysés comme des contrats de services de recherche et développement. Les licences résultant des collaborations ne sont donc pas considérées comme des obligations de prestation distinctes.

L'obligation de performance contenue dans ces contrats est considérée comme étant satisfaite au fur et à mesure que les efforts (coûts encourus ou temps passés) sont rendus de la part de la Société.

En contrepartie des efforts fournis, la Société reçoit des paiements fixes, tels que des paiements forfaitaires, et des contreparties variables, tels que des paiements reçus suite à l'atteinte de jalons techniques (*milestones)* ou des redevances sur les ventes des futurs produits.

Les paiements fixes rémunérant les frais de recherche et développement, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés à l'avancement mesuré en utilisant une méthode basée sur les jalons internes (coûts encourus ou temps passés).

Les paiements d'étape obtenus suite à l'atteinte de jalons spécifiques (résultats scientifiques, approbations réglementaires ou commercialisation) sont considérés comme des paiements variables et sont inclus dans le prix de transaction dès que leur obtention devient hautement probable ce qui conduit à une révision à la hausse du prix du contrat et à un ajustement cumulatif du revenu dans le compte de résultat.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit d'Inventiva à percevoir un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties suite à la délivrance d'une licence. Celles-ci seront reconnues au fur et à mesure qu'elles deviendront exigibles, *i.e.* lorsque les ventes seront réalisées.

Ventes de services

La Société fournit des services de recherche à court terme à divers clients. Ces revenus des prestations de services de recherche sont comptabilisés au fur et à mesure des temps passés.

3.16. Autres produits d'exploitation

CIR

Inventiva bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal (se référer à la note 3.12, "*Impôts courants et différés*" pour plus détails sur les critères d'éligibilité au CIR).

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée en "Autres produits d'exploitation" au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles.

Subventions

La Société bénéficie de subventions de plusieurs organismes publics. Ces aides publiques sont des subventions liées au résultat qui viennent en compensation de dépenses encourues. Elles sont donc comptabilisées en résultat de la période au cours de laquelle la subvention devient raisonnablement certaine, en autres produits d'exploitation.

3.17. Résultat financier

Produits financiers

Les produits financiers comprennent :

- les "Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie", qui comprend les revenus des placements de trésorerie et des équivalents de trésorerie, qui sont revalorisés à la juste valeur à chaque arrêté;
- les gains de change ;
- les produits de désactualisation ; et,
- les autres produits financiers.

Charges financières

Les charges financières comprennent principalement :

- les charges d'intérêts ;
- les pertes de change ;
- les charges de désactualisation ; et,

les autres charges financières.

3.18. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels sont présentés séparément dans le compte de résultat. Cette ligne comprend les événements extraordinaires survenus sur la période et dont la présentation avec les autres éléments (relatifs à l'activité ordinaire de la Société) pourrait induire en erreur les lecteurs des états financiers dans leur compréhension de la performance de l'entreprise. Les autres produits (charges) opérationnels sont donc constitués de produits ou charges peu fréquents, de montant particulièrement significatif, et que la Société présente de manière distincte dans son compte de résultat afin de faciliter la compréhension de la performance opérationnelle (voir Note 20, "*Autres produits (charges) opérationnels*")

Cessions d'immobilisations

Les produits relatifs aux immobilisations cédées sur l'exercice sont comptabilisés en "Autres produits d'exploitation".

3.19. Estimation à la juste valeur

Le tableau suivant analyse les instruments financiers évalués à la juste valeur, par méthode d'évaluation. Les différents niveaux ont été définis comme suit :

- Niveau 1 : Cours du marché (non ajustés) sur des marchés actifs, pour des actifs ou des passifs identiques, auxquels l'entité peut avoir accès à la date d'évaluation.
- Niveau 2 : Données d'entrée concernant l'actif ou le passif, autres que les cours du marché inclus dans les données d'entrée de niveau 1, qui sont observables directement ou indirectement.
- Niveau 3 : Données d'entrée non observables concernant l'actif ou le passif.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2018 :

Au 31 décembre 2018 - *en milliers d'euros*	**Niveau 1**	**Niveau 2**	**Niveau 3**
Actifs			
Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	-	-	-
Actifs financiers au coût amorti			
Comptes à terme non courant	108	-	-
Total Actifs	**108**	**-**	**-**
Passifs	-	-	-
Total Passifs	**-**	**-**	**-**

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2017 :

Au 31 décembre 2017- *en milliers d'euros*	**Niveau 1**	**Niveau 2**	**Niveau 3**
Actifs			
Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	5 046	-	-
Prêts et créances			
Comptes à terme non courant	239	-	-
Total Actifs	**5 284**	**-**	**-**
Passifs		-	-
Total Passifs	**-**	**-**	**-**

Les OPCVM monétaires ont en totalité été classés en Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2017, et présentés dans le tableau ci-dessus en Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat.

3.20. Opérations en devises étrangères

Monnaie de présentation et monnaie fonctionnelle des états financiers

Les états financiers de la Société ont été établis en euros, qui constitue également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

Conversion des opérations libellées en devises étrangères

Seules certaines opérations d'achats sont réalisées en devises étrangères. Ces opérations sont converties en euros au taux en vigueur à la date de chaque transaction, et sont présentées dans le résultat opérationnel, car elles sont liées à l'activité courante de la Société.

3.21. Information sectorielle

L'évaluation des performances de l'entité ainsi que les décisions d'allocation des ressources sont réalisées par le principal décideur opérationnel de la Société sur la base du *reporting* interne de l'entité.

Ce reporting interne fait apparaître un seul segment opérationnel : la conduite de prestations de service et de recherche scientifiques notamment sur des thérapies dans le domaine de l'oncologie, de la fibrose et des maladies rares. Ainsi, la performance de l'entité est analysée actuellement au niveau de la Société.

Les actifs, passifs et la perte réalisée sont localisés en France.

3.22. Utilisation d'estimations et d'hypothèses

La préparation des états financiers conformes aux IFRS requiert :

- La mise en œuvre du jugement de la Direction lors de la sélection des hypothèses appropriées pour le calcul d'estimations financières, qui contiennent par conséquent un certain degré d'incertitude ;
- Que le management procède à des estimations et retienne des hypothèses qui impactent les montants comptabilisés des actifs et passifs, et produits et charges, de même que les informations relatives de la période.

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables compte tenu des circonstances.

La Société procède à des estimations et des hypothèses concernant le futur. Les estimations comptables qui en découlent sont, par définition, rarement équivalentes aux résultats effectifs se révélant ultérieurement. Les estimations et les hypothèses qui génèrent un risque important d'ajustement significatif de la valeur comptable des actifs et des passifs au cours de la période suivante sont analysées ci-après.

Comptabilisation initiale des regroupements d'entreprises

La Société procède à l'analyse des contrats conclus et notamment à celle des contrats d'acquisition. En particulier, le contrat d'acquisition conclu le 27 août 2012 et présenté en note 1.2, "*Faits marquants*" a été analysé au regard des critères d'appréciation de la norme IFRS 3 (révisée) - *Regroupements d'entreprises*. La note 1.2, "*Faits marquants*" détaille les jugements auxquels la Société a procédé ayant conduit à la comptabilisation d'un *badwill* au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Chiffre d'affaires

- *Allocation du prix de transaction aux obligations de performance* - Le prix de transaction d'un contrat est alloué à chaque obligation de performance distincte et comptabilisé en produit lorsque l'obligation de performance est satisfaite. Pour déterminer la méthode appropriée de comptabilisation du chiffre d'affaires, la Société évalue si le contrat doit être comptabilisé comme une ou plusieurs obligations de performance. Cette évaluation nécessite un jugement important. Certains contrats de la Société ne comprennent qu'une seule obligation de performance dans la mesure où les promesses de transférer les biens ou services individuels ne sont pas identifiables séparément des autres promesses contenues dans les contrats et ne sont donc pas distinctes. Pour les contrats contenant plusieurs obligations de performance, la Société alloue le prix de

transaction du contrat à chaque obligation de prestation en utilisant sa meilleure estimation du prix de vente spécifique de chaque bien ou service distinct du contrat.

- *Contrepartie variable* - En raison de la nature des travaux à exécuter sur de nombreuses obligations de performance de la Société, l'estimation du chiffre d'affaires total et du coût de réalisation à terminaison est complexe, soumise à de nombreuses variables et nécessite un jugement important. Il est courant que les accords de collaboration contiennent des contreparties variables pouvant augmenter le prix de transaction. La variabilité du prix de transaction est principalement due aux paiements d'étape obtenus à la suite de l'atteinte de jalons techniques (par exemple, des résultats scientifiques ou des approbations réglementaires ou commerciales). La Société inclut les montants correspondants dans le prix de transaction dès que leur réception est estimée hautement probable. L'effet de l'augmentation du prix de transaction en raison de paiements d'étape est comptabilisé en tant qu'ajustement des produits des activités ordinaires de manière cumulative.

- *Chiffre d'affaires reconnu à l'avancement et méthode fondée sur les jalons internes* - Les obligations de performance de la Société sont remplies progressivement, en fonction des efforts fournis, ou à un moment précis. Pour les accords de collaboration, les services étant rendus progressivement, les produits sont comptabilisés en fonction du degré d'avancement de l'obligation de performance, en utilisant une méthode fondée sur les jalons internes, qui reflète le mieux le transfert de contrôle aux clients. Selon la méthode de mesure de l'avancement utilisée par la Société, le pourcentage d'avancement est évalué en fonction du ratio entre le nombre de jours écoulés à date par rapport au nombre total de jours estimés pour la finalisation de l'obligation de performance.

Provision pour contrôle fiscal

Afin de déterminer la provision pour contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015, une estimation du risque encouru a été effectuée. Le montant provisionné par la Société correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation vis-à-vis de l'administration fiscale à la date à la date de clôture de l'exercice (se référer à la note 13, "*Provisions*").

CIR

L'évaluation du montant du CIR est basée sur les dépenses internes et externes supportées par la Société pendant l'exercice. Seules les dépenses de recherche éligibles sont prises en compte dans le calcul du Crédit d'impôt recherche.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions octroyés à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul.

Evaluation des engagements retraite

La Société participe à des régimes de retraite à prestations définies. Les engagements liés à ces régimes sont calculés sur le fondement de calculs actuariels reposant sur des hypothèses telles que le taux d'actualisation, les augmentations de salaires futures, le taux de rotation du personnel, les tables de mortalité et le taux de croissance des dépenses de santé. Ces hypothèses sont mises à jour annuellement. Les hypothèses retenues et leurs modalités de détermination sont détaillées en Note 14, "*Provisions pour retraites*". La Société estime que les hypothèses actuarielles retenues sont appropriées et justifiées dans les conditions actuelles, toutefois les engagements sont susceptibles d'évoluer en cas de changement d'hypothèses.

4. Immobilisations incorporelles

en milliers d'euros	1er janvier 2018	Acquisitions	Cessions	31 décembre 2018
Bibliothèque de composés	2 142	-	-	2 142
Logiciels	1 398	106	-	1 504
Immobilisations incorporelles brutes	**3 540**	**106**	**-**	**3 645**
Amortissements et dépréciations de la bibliothèque de composés	(828)	(165)	-	(993)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(906)	(204)	-	(1 110)
Amortissements et dépréciations	**(1 733)**	**(369)**	**-**	**(2 103)**
Immobilisations incorporelles nettes	**1 806**	**(264)**	**-**	**1 543**

Les variations de la période correspondent notamment aux dotations aux amortissements pour 369 milliers d'euros, et aux acquisitions pour 106 milliers d'euros, principalement liées aux logiciels.

en milliers d'euros	1er janvier 2017 *retraité*	Acquisitions	Cessions	31 décembre 2017 *retraité*
Bibliothèque de composés	2 142	-	-	2 142
Logiciels	1 290	108	-	1 398
Immobilisations incorporelles brutes	**3 432**	**108**	**-**	**3 594**
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(663)	(165)	-	(828)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(696)	(210)	-	(906)
Amortissements et dépréciations	**(1 359)**	**(375)**	**-**	**(1 733)**
Immobilisations incorporelles nettes	**2 073**	**(267)**	**-**	**1 806**

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations incorporelles amortissables.

5. Immobilisations corporelles

en milliers d'euros	1er janvier 2018	Acquisitions	Cessions	Reclasse-ments	31 décembre 2018
Terrains	172	-	-	-	172
Constructions	3 407	-	-	-	3 407
Installations techniques, matériel et outillage	4 267	334	-	75	4 677
Autres immobilisations corporelles	1 023	58	-	-	1 081
Immobilisations corporelles en cours	67	51	-	(75)	43
Immobilisations corporelles brutes	**8 937**	**443**	**-**	**-**	**9 380**
Amortissements et dépréciations des constructions	(1 144)	(202)	-	-	(1 346)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(2 608)	(391)	-	-	(2 999)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(668)	(105)	-	-	(774)
Amortissements et dépréciations	**(4 421)**	**(698)**	**-**	**-**	**(5 119)**
Immobilisations corporelles nettes	**4 516**	**(255)**	**-**	**-**	**4 261**

Les variations de la période correspondent notamment aux dotations aux amortissements pour 698 milliers d'euros, et aux acquisitions pour 443 milliers d'euros, principalement liées au matériel de recherche.

en milliers d'euros	1er janvier 2017 *retraité*	Acquisitions	Cessions	Reclasse-ments	31 décembre 2017 *retraité*
Terrains	172	-	-	-	172
Constructions	3 457	-	(50)	-	3 407
Installations techniques, matériel et outillage	4 198	92	(22)	-	4 627
Autres immobilisations corporelles	875	162	(13)	-	1 023
Immobilisations corporelles en cours	3	67	-	(3)	67
Immobilisations corporelles brutes	**8 705**	**321**	**(86)**	**(3)**	**8 937**
Amortissements et dépréciations des constructions	(960)	(208)	23	-	(1 144)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(2 237)	(392)	20	-	(2 608)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(551)	(131)	13	-	(668)
Amortissements et dépréciations	**(3 747)**	**(730)**	**57**	**-**	**(4 421)**
Immobilisations corporelles nettes	**4 958**	**(410)**	**(29)**	**(3)**	**4 516**

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations corporelles.

6. Autres actifs non courants

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Produits à recevoir non courants	1 932	-
Comptes à terme non courants	108	239
Créance carry back	333	333
Autres actifs non courants	**2 374**	**572**

L'augmentation des produits à recevoir de 1 932 milliers d'euros est intégralement due à la comptabilisation d'un produit à recevoir de la part du groupe Abbott suite au contrôle fiscal des exercices 2013, 2014 et 2015 (se référer à la note 13 "*Provisions*").

Les comptes à terme non courants correspondent à un compte à terme à taux progressif d'un montant de 101 milliers d'euros nanti au profit de la Société Générale de manière concomitante à l'emprunt de 254 milliers d'euros souscrit en juillet 2015.

La diminution de 130 milliers d'euros s'explique par la levée du nantissement d'un compte à terme de 135 milliers d'euros mis en place, au profit du CIC-Lyonnaise de banque, lors de la conclusion de l'emprunt de 178 milliers d'euros en mai 2015.

La créance *carry back* correspond à la créance d'impôt liée au report arrière des déficits de la Société comptabilisée au 31 décembre 2017 et remboursable à l'issue d'une période de cinq ans lorsque celle-ci n'a pas été utilisée dans ce délai pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

7. Stocks

en milliers d'euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017** *retraité*
Stocks laboratoire	443	473
Dépréciations des stocks	(33)	-
Total stocks	**410**	**473**

Sur l'exercice clos le 31 décembre 2018, 33 milliers d'euros de dépréciations ont été enregistrés suite à la panne d'une cuve à azote ayant probablement affecté la qualité des cellules qu'elle contenait.

8. Clients et comptes rattachés

8.1. Clients et comptes rattachés

Le solde des créances clients à la clôture se décompose comme suit :

En milliers d'euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017** *retraité*
Jusqu'à 3 mois	6	64
3 à 6 mois	-	-
6 à 12 mois	-	-
Au-delà de 12 mois	-	-
Clients et comptes rattachés	**6**	**64**

Le délai moyen de paiement est de 30 jours.

8.2. Autres actifs courants

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Crédit Impôt Recherche (CIR)	9 158	4 321
Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE)	264	141
Autres	12	2
Créances d'impôt	**9 434**	**4 464**
Charges constatées d'avance	1 184	836
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	3 034	1 072
Autres créances diverses	874	1 260
Autres créances	**5 093**	**3 168**
Autres actifs courants	**14 527**	**7 632**

L'augmentation des autres actifs courants de 6 894 milliers d'euros s'explique principalement par :

- l'augmentation des créances de CIR pour un montant de 4 837 milliers d'euros s'expliquant par le provisionnement au cours de l'exercice de la créance de CIR au titre de l'exercice 2018 et des demandes rectificatives au titre des exercices 2014, 2015 et 2017 pour un montant total de 4 842 milliers d'euros (4 171 milliers d'euros de créance de CIR 2018 et 671 milliers d'euros de demandes rectificatives), alors que le CIR au titre de l'exercice 2017 pour un montant de 4 239 milliers d'euros n'a pas été versé.
- l'augmentation des créances "Etat, taxes sur le chiffre d'affaires" de 1 961 milliers d'euros qui s'explique principalement par 1 720 milliers d'euros de crédit de TVA à recevoir de la part de l'administration fiscale pour la période allant de juin à décembre 2018, suite au gel des remboursements de ces crédits par l'administration fiscale, en lien avec l'avis de mise en recouvrement reçu par la Société en août 2017 (se référer à la note 13 "*Provisions*").

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des frais de maintenance informatique, des frais d'annuité de brevets et des cotisations d'assurance afférents au premier trimestre 2019.

9. Trésorerie et équivalents de trésorerie

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
OPCVM et certificats de dépôt	-	5 046
Autres équivalents de trésorerie	41 767	36 277
Liquidités	14 925	17 728
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**56 692**	**59 051**

Les autres équivalents de trésorerie correspondent à trois dépôts bancaires de court terme à la Société Générale, au Crédit Agricole et au CIC-Lyonnaise de Banque.

10. Capitaux propres

10.1. Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 223 milliers d'euros au 31 décembre 2018, divisé en 22 257 277 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

Les variations du capital social sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

En euros, à l'exception du nombre d'actions

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 1er janvier 2017		**100 300**	**-**	**10 030 000**	**0,01**
14/02/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - IPO Euronext Paris	56 512	47 979 028	5 651 240	0,01
14/02/2017	Frais de transaction lié à l'IPO Euronext Paris	-	(3 884 458)	-	-
16/03/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice partiel de l'option de surallocation	553	469 811	55 337	0,01
25/04/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 5 579 BSPCE par certains salariés	5 579	328 434	557 900	0,01
25/04/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 150 000 BSA par ISLS Consulting	1 500	99 000	150 000	0,01
Solde au 31 décembre 2017		**164 445**	**44 991 815**	**16 444 477**	**0,01**
26/01/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 1 803 BSPCE par certains salariés	1 803	106 384	180 300	0,01
17/04/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé	55 725	35 441 100	5 572 500	0,01
17/04/2018	Frais de transaction lié au placement privé	-	(3 079 174)	-	-
18/04/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés	600	-	60 000	0,01
Solde au 31 décembre 2018		**222 573**	**77 460 125**	**22 257 277**	**0,01**

Les principaux impacts sur le capital social au cours des périodes présentées sont liés à un placement privé sur l'exercice 2018 et à l'introduction de la Société sur le marché Euronext Paris sur l'exercice 2017 (se référer à la note 1.2 "*Faits marquants*").

Les mouvements liés aux BSPCE, BSA et AGA sont décrits en notes 10.3 "*Options de souscription d'actions*" et 10.4 "*Attributions gratuites d'actions*".

10.2. Contrat de liquidité

Depuis le 22 février 2017, suite à son entrée sur le marché réglementé d'Euronext Paris, Inventiva a conclu un contrat de liquidité d'une durée de 3 ans avec le prestataire de service d'investissement ("PSI") Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie).

Le 19 janvier 2018, la Société a signé un nouveau contrat de liquidité avec la société Kepler Cheuvreux en remplacement du précédent contrat de liquidité conclu avec Oddo BHF, pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Dans le cadre de ce contrat, le PSI effectue, sans ingérence d'Inventiva, des achats et ventes d'actions propres de la Société afin de garantir leur liquidité sur le marché.

A la date d'approbation des présents états financiers, le contrat avec la société Kepler Chevreux est prolongé pour une durée de 12 mois à compter du 1er janvier 2019.

Au 31 décembre 2018 et 2017, les actions propres acquises par Inventiva via ses PSI, ainsi que les gains et pertes résultants des opération d'achat, de vente, d'émission ou d'annulation de titres effectuées sur la période sont présentés en déduction des capitaux propres. En conséquence, ces opérations n'ont aucun impact sur le résultat de la Société.

10.3. Options de souscription d'actions

Les options de souscription d'actions concernent :

- des Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("**BSPCE**") attribués aux salariés de la Société en 2013 et 2015.
- des Bons de Souscription d'Actions ("**BSA**") attribués aux administrateurs de la Société, dont le prix de souscription a été fixé à 0,534 euros.

des BSA attribués à des prestataires de services de la Société ou à leurs associés, dont le prix de souscription a été fixé à 0,48 euros.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2018, les BSPCE en cours sont au nombre de 362, la parité étant de 1 BSPCE pour 100 actions. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSPCE a été fixé à :

- 0,585 euros, dont 0,575 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013,
- 0,67 euros, dont 0,66 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015.

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

Caractéristiques des plans de BSA

Au 1er janvier 2018, un plan de BSA est en cours : BSA 2017.

Le 14 décembre 2018, un nouveau plan de BSA 2018 a été mis en place au profit de trois prestataires externes de la Société.

Les deux plans sont décrits en note 1.2 "*Faits marquants*".

Mouvements des BSPCE et BSA sur l'exercice 2018 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d' exercice	En cours au 01 janvier 2018	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
BSPCE								
-Plan 2015	25/05/15	0,67	54 700	-	(31 900)	-	22 800	22 800
BSPCE								
-Plan 2013	13/12/13	0,59	161 800	-	(148 400)	-	13 400	13 400
Total BSPCE			**216 500**	**-**	**(180 300)**	**-**	**36 200**	**36 200**
BSA 2017	29/05/17	6,67	195 000	-	-	(20 000)	175 000	65 000
BSA 2018	14/12/18	6,067	-	126 000	-	-	126 000	-
Total BSA			**195 000**	**126 000**	**-**	**(20 000)**	**301 000**	**65 000**
			411 500	**126 000**	**(180 300)**	**(20 000)**	**337 200**	**101 200**

Au cours de l'exercice 2018, la variation des BSPCE et BSA se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 1 803 BSPCE par les salariés de la Société dans la période du 5 au 20 janvier 2018. En conséquence 180 300 actions nouvelles ont été émises.
- L'annulation de 20 000 BSA 2017 attribués à un des mandataires sociaux et devenus caducs suite à son départ.
- L'émission de 126 000 nouveaux BSA 2018 attribués à trois consultants externes de la Société.

Au 31 décembre 2018, un total de 362 BSPCE (ou 36 200 actions) et 301 000 BSA sont en cours.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 184 milliers d'euros au 31 décembre 2018 contre 165 milliers d'euros au 31 décembre 2017 et est comptabilisé en charges de personnel (se référer à la note 19.1 "*Charges de personnel et effectifs*")

Type	Date d'octroi	Prix d' exercice	En cours au 01 janvier 2017	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2017	Nombre d'actions exerçables
BSPCE								
-Plan 2015	25/05/15	0,67	215 300	-	(89 900)	(70 700)	54 700	-
BSPCE								
-Plan 2013	13/12/13	0,59	839 800	-	(468 000)	(210 000)	161 800	13 400
Total BSPCE			**1 055 100**	**-**	**(557 900)**	**(280 700)**	**216 500**	**13 400**
BSA								
-Plan 2015	25/05/15	0,67	150 000	-	(150 000)	-	-	-
BSA 2017	29/05/17	6,67	-	195 000	-	-	195 000	-
Total BSA			**150 000**	**195 000**	**(150 000)**	**-**	**195 000**	**-**
			1 205 100	**195 000**	**(707 900)**	**(280 700)**	**411 500**	**13 400**

L'exercice des BSA correspond à l'intégralité des BSA du Plan 2015 exercés par la société ISLS Consulting le 20 mars 2017. Cette société est devenue consécutivement propriétaire de 150 000 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros.

Au cours de l'exercice 2017, la variation des BSPCE se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 5 579 BSPCE par les salariés de la Société dans la période du 20 au 27 mars 2017. En conséquence 557 900 actions nouvelles ont été émises ;

- L'annulation de 2 031 BSPCE 2013-1 et 424 BSPCE 2015, soit un total de 2 455 BSPCE, correspondant à une tranche du plan conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 M€. Cette condition de performance n'étant pas remplie, les bons ont été annulés ;

L'annulation de 69 BSPCE 2013 et 283 BSPCE 2015, soit un total de 352 BSPCE, devenus caducs sur l'exercice.

10.4. Attributions gratuites d'actions

Caractéristiques des plans d'AGA

Au 1er janvier 2018, deux plans d'AGA sont en cours : AGA 2017-1 and AGA 2017-2.

Trois nouveaux plans d'émissions d'actions gratuites ont été mis en place au profit de certains salariés : les plans AGA 2018-1, AGA 2018-2 et AGA 2018-3.

Ces plans sont décrits en note 1.2 "*Faits marquants*".

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

Mouvements des AGAs (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 01 janvier 2018	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2018	Nombre d'actions exerçables
AGA Plan 2017-1	18/04/17	7,35	79 900	-	-	(2 400)	77 500	-
AGA Plan 2017-2	18/04/17	7,35	60 000	-	(60 000)	-	-	-
AGA Plan 2018-1	26/01/18	5,76	-	10 000	-	-	10 000	-
AGA Plan 2018-2	26/01/18	5,76	-	65 700	-	-	65 700	-
AGA Plan 2018-3	14/12/18	6,28	-	265 700	-	-	265 700	-
			139 900	**341 400**	**(60 000)**	**(2 400)**	**418 900**	**-**

Au 31 décembre 2018, les AGA sont au nombre de 418 900. Les AGA 2018-1 sont exerçables sous condition de présence à partir du 26 janvier 2019 et au plus tard le 26 janvier 2020. Les AGA 2018-2 sont exerçables sous condition de présence à partir du 26 janvier 2020 et au plus tard le 26 janvier 2021. Les AGA 2018-3 sont exerçables sous condition de présence à partir du 14 décembre 2020 et au plus tard le 14 décembre 2021.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 649 milliers d'euros au 31 décembre 2018 contre 493 milliers d'euros au 31 décembre 2017 et est comptabilisé en charges de personnel (se référer à la note 19.1 "*Charges de personnel et effectifs*")

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 01 janvier 2017	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2017	Nombre d'actions exerçables
AGA Plan 2017-1	18/04/17	7,35	-	82 300	-	(2 400)	79 900	-
AGA Plan 2017-2	18/04/17	7,35	-	60 000	-	-	60 000	-
			-	**142 300**	**-**	**(2 400)**	**139 900**	**-**

Au 31 décembre 2017, les AGA sont au nombre de 139 900.

11. Dettes financières

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Emprunts bancaires	220	364
Autres emprunts et dettes assimilées [1]	5	118
Total dettes financières	**225**	482

[1] *dont intérêts courus sur emprunts*

La diminution de 258 milliers d'euros sur l'exercice 2018 s'explique principalement par :

- les remboursements d'emprunts bancaires pour 144 milliers d'euros,
- le remboursement intégral du contrat de garantie signé avec la Coface pour 114 milliers d'euros au premier trimestre 2018.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières est la suivante :

31 décembre 2018 *en milliers d'euros*	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	146	74	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	5	-	-	-
Total dettes financières	**151**	**74**	**-**	**-**

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme est déterminée selon les estimations de remboursement au 31 décembre 2018.

31 décembre 2017 *retraité* *en milliers d'euros*	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	144	220	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	118	-	-	-
Total dettes financières	**262**	**220**	**-**	**-**

La variation sur la période est due aux remboursements d'emprunt et, dans une moindre mesure, aux intérêts courus sur emprunts et se décompose de la manière suivante :

en milliers d'euros	
1er janvier 2017 *retraité*	**628**
Remboursement de la dette	(146)
31 décembre 2017 *retraité*	**482**
Remboursement de la dette	(259)
Intérêts capitalisés	2
31 décembre 2018	**225**

12. Impôts différés

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés lorsqu'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible et que les actifs et passifs d'impôt différé concernent des impôts sur le résultat prélevé par la même autorité fiscale. Le tableau ci-dessous indique les montants :

en milliers d'euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017** *retraité*
Impôts différés actifs	-	253
Impôts différés passifs	-	-
Impôts différés passifs - net	-	**253**

La variation brute des impôts différés est exposée ci-après :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
A l'ouverture	**253**	**(2 688)**
Produit / (charge) au compte de résultat	(253)	2 945
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	-	(5)
A la clôture	-	**253**

Les variations d'impôts différés durant les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, hors compensation à l'intérieur d'une même juridiction fiscale, est détaillée ci-après :

Actifs d'impôt différé *en milliers d'euros*	Avantages au personnel	IFRS 15	Total
Au 1er janvier 2017 *retraité*	**195**	**130**	**325**
Produit / (charge) au compte de résultat	54	(130)	(76)
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	4	-	4
Au 31 décembre 2017 *retraité*	**253**	**-**	**253**
Produit / (charge) au compte de résultat	(253)	-	**(253)**
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	-	-	-
Au 31 décembre 2018	**-**	**-**	**-**

La variation d'impôts différés actifs observées au bilan sur l'exercice clos le 31 décembre 2018 correspond à la reprise du solde d'impôts différés actifs, leur recouvrabilité n'étant pas estimé probable au 31 décembre 2018. Sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, la variation est le reflet de la variation de la provision pour indemnités retraites.

Passifs d'impôt différé *en milliers d'euros*	2018	2017 *retraité*
Au 1er janvier	**-**	**(3 013)**
Produit / (charge) au compte de résultat	-	3 013
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	-	(0)
Au 31 décembre	**-**	**-**

La variation significative d'impôts différés passifs observée au bilan sur l'exercice clos le 31 décembre 2017 correspond à la réduction de la différence temporaire liée au traitement IFRS du regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (se référer à la note 1.2 "*Faits marquants*"). Aucun d'impôt différé passif n'a été constaté sur l'exercice 2018.

13. Provisions

en milliers d'euros	31 décembre 2017 *retraité*	Dotations	Reprises	31 décembre 2018
Provisions - part long terme	477	-	(119)	358
Provisions - part court terme	-	1 140	-	1 140
Total Provisions	**477**	**1 140**	**(119)**	**1 498**

Les provisions enregistrées au 31 décembre 2018 et 2017 sont liées au contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet au cours des exercices 2016 et 2017 et portant sur la taxe sur les salaires et le CIR pour la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015.

- **Taxe sur les salaires**

A la suite du contrôle fiscal mentionné ci-dessus, des propositions de rectification portant sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) ("**LFSA et FIS**") dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement ("**APA**") ont été reçues par la Société et concernent les trois exercices contrôlés.

Malgré le recours hiérarchique et le recours auprès de l'interlocuteur départemental engagés, la Société a reçu le 17 août 2018 l'avis de mise en recouvrement ("**AMR**") relatif à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

Il est précisé qu'aux termes d'un Additional Agreement modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA et FIS de 2012 à 2017, sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**").

A ce jour, la Société continue de contester cette rectification et a déposé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement le 17 octobre 2018.

Compte-tenu des réclamations en cours auprès de l'administration fiscale, d'une part, et des termes de l'Additional Agreement, d'autre part, le montant total du redressement ainsi que du risque fiscal sur les exercices non contrôlés pourrait ne pas être intégralement couvert par la Garantie Abbott. En conséquence, au 31 décembre 2018 :

- Suite à la réception de l'AMR et conformément à l'Additionnal Agreement, une charge à payer ainsi qu'un produit à recevoir sont comptabilisés pour un montant de 1,9 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, objets du contrôle et couverts par la Garantie Abbott. (se référer aux notes 6 "*Autres actifs non courants*" et 15.2 "*Autres passifs courants*") ; et
- une provision est enregistrée pour un montant de 1,1 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 (qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle par l'administration fiscale).

L'impact au compte de résultat sur l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élève à 1,1 million d'euros.

- **CIR**

A la suite du contrôle fiscal, la Société a reçu une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR sur les trois exercices contrôlés.

Malgré l'interlocution départementale engagée, la Société a reçu le 17 août 2018 un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

La Société a contesté l'exigibilité de la créance CIR et l'engagement de la procédure de mise en recouvrement pendant la durée de la procédure d'interlocution en cours par réclamation contentieuse le 29 août 2018. Cette réclamation a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019. Une décharge totale de l'imposition au titre du CIR a été demandée.

A ce jour, la Société reste dans l'attente d'une réponse concernant les réclamations contentieuses.

Au 31 décembre 2018, compte tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estime le risque maximum lié au redressement fiscal portant sur le CIR à 0,4 million d'euros, intégralement provisionnés dans les comptes.

En conséquence, la provision a été ajustée au risque maximum estimé par la Société (0,4 million) et une reprise de 0,1 million d'euros a été comptabilisée sur l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant à la fois le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale, le 1er février 2019, sous la forme d'une caution bancaire à hauteur de 3,4 millions d'euros portant uniquement sur le principal (se référer à la note 27 "*Événements postérieurs à la clôture*").

14. Provisions pour retraites

L'engagement lié aux indemnités de fin de carrière est déterminé sur la base des droits décrits dans la convention collective de l'industrie pharmaceutique (IDCC 176 / Brochure 3104) et en appliquant les dispositions de la norme IAS 19 - Avantages du personnel. Ces droits sont exprimés en fonction de l'ancienneté du salarié dans la Société à la date de départ en retraite et de son salaire de fin de carrière.

Principales hypothèses actuarielles retenues

Les hypothèses suivantes ont été retenues pour l'évaluation de l'engagement :

Paramètres	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017** *retraité*
Age de départ à la retraite	65 ans	65 ans
Charges Sociales	41,41%	41,41%
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux d'actualisation	1,60%	1,30%
Table de survie	TGH/TGF 05	TGH/TGF 05

Le taux d'actualisation correspond au taux des obligations *corporate* de *rating* AA de la zone Euro avec une maturité supérieure à 10 ans.

Provision nette de la période

Le tableau suivant donne le montant de la provision au titre des régimes à prestations définies :

en milliers d'euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017** *retraité*
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	1 029	866
Total provisions pour retraites	**1 029**	**866**

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017, le montant de la provision correspond au montant de l'engagement estimé à la même date.

Variation de la provision nette

La variation de la provision au titre des régimes à prestations définies s'établit comme suit :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Provision à l'ouverture de la période	**(866)**	**(695)**
Charge totale de la période	(204)	(194)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	31	15
Prestations de la période	9	8
Provision à la clôture de la période	**(1 029)**	**(866)**

Détail de la charge comptabilisée

La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s'élève à 204 milliers d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2018 contre 194 milliers d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, et se décompose comme suit :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Coût des services rendus de l'exercice	183	177
Charge d'intérêts de l'exercice	11	9
Coût des services passés (Modification et réduction de régime)	9	8
Total	**204**	**194**

Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres

Les écarts actuariels s'analysent de la façon suivante :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Écarts démographiques	14	(23)
Écarts d'hypothèses	(45)	8
Total	**(31)**	**(15)**

Les écarts démographiques sont essentiellement liés à une variation des salaires et aux mouvements constatés sur les effectifs.

Les écarts d'hypothèses sont liés à une hausse du taux d'actualisation en 2018 (de 1,30% en 2017 à 1,60% en 2018) et à une baisse du taux d'actualisation en 2017 (de 1,36% en 2016 à 1,30% en 2017).

Analyse de sensibilité

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 3,6% sur le montant de l'engagement en 2018 et de 3,8% sur le montant de l'engagement en 2017.

31/12/2018	*en milliers d'euros*
Dette actuarielle au 31/12/2018 à 1,35%	1 067
Dette actuarielle au 31/12/2018 à 1,60%	1 029
Dette actuarielle au 31/12/2018 à 1,85%	994

31/12/2017	*en milliers d'euros*
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,05%	900
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,30%	866
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,61%	834

15. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 372	5 382
Autres passifs courants	4 871	2 558
Dettes fournisseurs et autres passifs courants	**13 243**	**7 940**

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les dettes fournisseurs et autres passifs courants dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

15.1. Dettes fournisseurs

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
A 30 jours	7 966	5 159
De 30 à 60 jours	406	22
A plus de 60 jours	-	-
Dettes fournisseurs	**8 372**	**5 382**

15.2. Autres passifs courants

en milliers d'euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017 *retraité*
Personnel	1 095	976
Organismes sociaux	1 052	937
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	574	434
Autres dettes fiscales et sociales	172	166
Autres dettes diverses	1 978	45
Produits constatés d'avance	-	0
Autres passifs courants	**4 871**	**2 558**

Les autres passifs courants augmentent de 2 313 milliers d'euros comparativement au 31 décembre 2017. Cette augmentation s'explique principalement par l'enregistrement d'une charge à payer de 1 932 milliers d'euros suite à la réception de l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires en août 2018 (se référer à la note 13 "Provisions" pour plus de détails).

Le poste organismes sociaux concerne notamment les dettes du dernier trimestre auprès des organismes tels que l'URSSAF, KLESIA et l'APGIS.

Le poste Autres dettes fiscales et sociales concerne les provisions de taxes assises sur la masse salariale telles que Formation continue, Taxe d'apprentissage, et Effort construction.

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les autres passifs courants dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

16. Passifs sur contrats

Passifs sur contrats *en milliers d'euros*	Au 31 décembre 2018			
	BI	**AbbVie**	**Enyo**	**Total**
Passifs sur contrats – part court-terme	436	15	97	548
Passifs sur contrats – part long-terme	1 673	-	-	1 673
Total passifs sur contrat	**2 109**	**15**	**97**	**2 221**
Chiffre d'affaires à reconnaître[1]	**7 718**	**100**	**97**	**7 915**

[1] Le chiffre d'affaires à reconnaître correspond au chiffre d'affaires hautement probable à reconnaître sur les contrats existants jusqu'à leur terminaison. Les contreparties variables (paiements d'étape et redevances) qui ne sont pas considérées comme hautement probables ne sont pas incluses.

Au 31 décembre 2018, les passifs sur contrats sont principalement liés à l'Accord BI et résultent principalement de l'exercice de l'option en août 2017, qui a déclenché un paiement d'étape de 2,5 millions d'euros. Ce montant a été inclus dans le prix de transaction de l'accord BI, entraînant une révision à la hausse du prix du contrat. Compte tenu de l'avancement de l'Accord, 3,2 millions d'euros au total ont été comptabilisés en chiffre d'affaires à la date des présents états financiers dont 0,7

million relatifs au paiement d'étape. Sur l'exercice 2018, cela représente 1 million d'euros de chiffre d'affaires, dont 0,2 million d'euros relatif au paiement d'étape.

La différence entre le paiement reçu et le chiffre d'affaires reconnu, de 1,8 million d'euros au 31 décembre 2018 et 2 millions d'euros au 31 décembre 2017, a été comptabilisée en passifs sur contrats.

Passifs sur contrats *en milliers d'euros*	**Au 31 décembre 2017** *retraité*			
	BI	**AbbVie**	**Enyo**	**Total**
Passifs sur contrats – part court-terme	193	618	-	811
Passifs sur contrats – part long-terme	1 896	-	-	1 896
Total passifs sur contrat	**2 089**	**618**	**-**	**2 707**

17. Actifs et passifs financiers

en milliers d'euros	**Au 31 décembre 2018**			
Actifs financiers	**Actifs financiers au coût amorti** [1]	**Actifs financiers à la juste valeur par le résultat**	**Passifs au coût amorti**	**Total**
Comptes à terme non courants	108	-	-	108
Produits à recevoir non courants	1 932	-	-	1 932
Clients et comptes rattachés	6	-	-	6
Autres créances diverses	874	-	-	874
Trésorerie et équivalents de trésorerie	56 692	-	-	56 692
Total	**59 612**	**-**	**-**	**59 612**
Passifs financiers				
Dette financière à long terme	-	-	74	74
Dettes financières à court terme	-	-	151	151
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	-	8 372	8 372
Autres dettes	-	-	1 978	1 978
Total	**-**	**-**	**10 575**	**10 575**

[1] *La catégorie "Actifs financiers au coût amorti" présentée au 31 décembre 2018 conformément aux prescriptions de la norme IFRS 9 correspond à la catégorie "Prêts et créances" présentées au 31 décembre 2017 en application de la norme IAS 39.*

en milliers d'euros	**Au 31 décembre 2017** *retraité*			
Actifs financiers	**Prêts et créances**	**Actifs financiers à la juste valeur par le résultat**	**Passifs au coût amorti**	**Total**
Comptes à terme non courants	239	-	-	239
Clients et comptes rattachés	64	-	-	64
Autres créances diverses	1 260	-	-	1 260
Trésorerie et équivalents de trésorerie	54 006	5 046	-	59 051
Total	**57 477**	**5 046**	**-**	**62 522**
Passifs financiers				
Dette financière à long terme	-	-	220	220
Dettes financières à court terme	-	-	262	262
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	-	5 382	5 382
Autres dettes	-	-	42	42
Total	**-**	**-**	**5 906**	**5 906**

18. Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Chiffre d'affaires	3 197	4 797
Chiffre d'affaires	**3 197**	**4 797**
Crédit d'impôt	4 837	4 321
Subventions	16	833
Autres	-	8
Autres produits d'exploitation	**4 853**	**5 161**
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	**8 050**	**9 958**

Le chiffre d'affaires est composé de revenus de partenariats de recherche et développement avec AbbVie et BI et de prestations de services. La diminution du chiffre d'affaires de 1 600 milliers d'euros, soit 33%, par rapport à l'exercice 2017 s'explique principalement par :

- La diminution du chiffre d'affaires généré par les honoraires récurrents des partenariats de recherche Abbvie et BI : 1 874 milliers d'euros en 2018 contre 3 996 milliers d'euros en 2017, soit une diminution de 2 121 milliers d'euros, ou 42%, qui s'explique principalement par la fin de la collaboration Abbvie.

- La légère diminution des revenus liés aux autres prestations de services de 360 milliers d'euros entre les exercices 2018 et 2017. Cette diminution s'explique principalement par l'arrêt des prestations de sous-traitance,
- Partiellement compensées par l'augmentation de 880 milliers d'euros du chiffre d'affaires relatif au contrat de prestation de services conclu avec Enyo Pharma, suite au démarrage de la phase 2 du projet.

Au 31 décembre 2017, les subventions correspondent principalement à deux subventions « Eurostar » via la Banque Publique d'Investissement pour un montant de 655 milliers d'euros et à deux subventions de l'Agence Nationale de la Recherche (dont une subvention pour un programme de recherche en collaboration avec l'Institut Curie) d'un montant de 178 milliers d'euros. Aucune nouvelle subvention n'a été demandée ou obtenue par la Société sur l'exercice 2018.

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi ("**CICE**") est comptabilisé en déduction des frais de personnel, conformément aux principes comptables du référentiel IFRS.

19. Charges opérationnelles

2018 *en milliers d'euros*	**Frais de recherche et développement**	***Marketing* - Business development**	**Frais généraux et administratifs**	**Total**
Consommables	(2 210)	-	-	(2 210)
Energie et fluides	(504)	-	-	(504)
Brevets	(401)	-	-	(401)
Etudes	(17 351)	-	-	(17 351)
Maintenance	(934)	-	-	(934)
Honoraires	(98)	-	(1 431)	(1 530)
Systèmes d'informations	(766)	(9)	(49)	(824)
Charges support (dont taxes)	-	-	(584)	(584)
Charges de personnel	(7 625)	(182)	(2 266)	(10 072)
Amortissements, dépréciations et provisions	(770)	-	(179)	(949)
Autres charges opérationnelles	(978)	(34)	(1 536)	(2 549)
Total charges opérationnelles	**(31 638)**	**(225)**	**(6 045)**	**(37 908)**

2017 - *retraité* *en milliers d'euros*	**Frais de recherche et développement**	***Marketing* - Business development**	**Frais généraux et administratifs**	**Total**
Consommables	(2 088)	-	-	(2 088)
Energie et fluides	(513)	-	-	(513)
Brevets	(403)	-	-	(403)
Etudes	(13 308)	-	-	(13 308)
Maintenance	(1 003)	-	-	(1 003)
Honoraires	(97)	(25)	(1 111)	(1 233)
Systèmes d'informations	(853)	(12)	(71)	(936)
Charges support (dont taxes)	-	-	(549)	(549)
Charges de personnel	(7 040)	(306)	(2 051)	(9 397)
Amortissements, dépréciations et provisions	(1 009)	-	(227)	(1 236)
Autres charges opérationnelles	(419)	(9)	(1 054)	(1 483)
Total charges opérationnelles	**(26 733)**	**(353)**	**(5 062)**	**(32 148)**

19.1. Charges de personnel et effectifs

2018 *en milliers d'euros*	**Frais de recherche et développement**	***Marketing* - Business development**	**Frais généraux et administratifs**	**Total**
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(5 085)	(178)	(1 349)	(6 613)
Charges sociales	(1 982)	(3)	(576)	(2 560)
CICE	103	-	20	124
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(145)	-	(45)	(190)
Paiements fondés sur des actions	(516)	(1)	(316)	(833)
Total charges de personnel	**(7 625)**	**(182)**	**(2 266)**	**(10 072)**

2017 - *retraité* *en milliers d'euros*	**Frais de recherche et développement**	***Marketing* - Business development**	**Frais généraux et administratifs**	**Total**
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(4 726)	(275)	(1 188)	(6 189)
Charges sociales	(1 939)	(30)	(513)	(2 482)
CICE	117	-	24	141
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(140)	-	(43)	(182)
Paiements fondés sur des actions	(352)	-	(332)	(684)
Total charges de personnel	**(7 040)**	**(306)**	**(2 051)**	**(9 397)**

La Société employait 112 personnes au 31 décembre 2018 contre 107 personnes au 31 décembre 2017.

20. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels se répartissent comme suit:

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Produit à recevoir Abbott - taxe sur les salaires	1 932	-
Plus-value de cession d'actifs	-	255
Total autres produits opérationnels	**1 932**	**255**
Charge à payer à l'administration fiscale – taxe sur les salaires	(1 932)	-
Provision pour risque fiscal - taxe sur les salaires	(1 140)	-
Coûts de transaction	(2 221)	(704)
Dépréciations des stocks	(33)	-
Total autres charges opérationnelles	**(5 327)**	**(704)**
Autres produits (charges) opérationnels	**(3 395)**	**(449)**

21. Charges et produits financiers

en milliers d'euros	2018	2017 *retraité*
Revenus des équivalents de trésorerie	120	277
Gains de change	21	29
Autres produits financiers	-	2
Produits d'actualisation	-	9
Total produits financiers	**142**	**317**
Charge d'intérêts financiers	(4)	(5)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(202)	(3)
Pertes de change	(36)	(21)
Charges d'actualisation	(11)	(9)
Total charges financières	**(253)**	**(39)**
Résultat financier	**(111)**	**278**

22. Produit (charge) d'impôt

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

en milliers d'euros	2018	2017 *retraité*
Résultat avant impôts	(33 364)	(22 361)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	**11 120**	**7 453**
Crédits d'impôts	1 658	1 834
Différences permanentes	867	1 246
Autres différences	(269)	(225)
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(13 630)	(7 029)
Impôt effectivement constaté	**(253)**	3 278
Dont : - impôt courant	-	333
- impôt différé	*(253)*	2 945
Taux d'impôt effectif	**-**	-

Les crédits d'impôts incluent notamment le CIR, et le CICE, produits non imposables, comptabilisés respectivement en autres produits d'exploitation (se référer à la note 18) et en réduction des charges de personnel (se référer à la note 19.1).

La Société enregistre des pertes fiscales sur les exercices 2018 et 2017. La recouvrabilité de ces pertes fiscales n'étant pas considérée comme probable sur les périodes à venir en raison des incertitudes inhérentes à l'activité de la Société, aucun impôt différé actif n'a été comptabilisé à ce titre au 31 décembre 2018 et 2017.

23. Engagements hors bilan

Engagements donnés

Nantissements de titres financiers

Au 31 décembre 2018, un nantissement de compte à terme, signé par la Société en 2015 dans le cadre de la conclusion d'un emprunt bancaire, est en cours :

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 254 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois le 7 juillet 2015 auprès de la Société Générale, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 milliers d'euros au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.

Par comparaison avec le 31 décembre 2017, le nantissement suivant a donc été levé au cours de l'exercice 2018 :

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 178 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50 % et à remboursement constant sur 60 mois le 11 mai 2015 auprès du CIC-Lyonnaise de Banque, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 135 milliers d'euros au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement.

Engagements reçus

Contrats de mise à disposition

- ***Contrat de mise à disposition Novolyse***

La Société s'est engagée, au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyze des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 19 octobre 2016 portant le loyer à 5 milliers d'euros mensuels à compter du 1er novembre 2017. Au 31 décembre2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 65 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 141 milliers d'euros.

- ***Contrat de mise à disposition Genoway***

La Société s'est engagée, *via* un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er juillet 2017 prolongeant sa durée jusqu'au 30 juin 2019. A compter du 1er décembre 2017 le loyer mensuel se porte à 15 milliers d'euros. Au 31 décembre 2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 181 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 92 milliers d'euros.

- ***Contrat de mise à disposition Synthecob***

La Société s'est engagée, via un contrat signé le 21 mars 2016, à mettre à disposition de la société Synthecob du matériel et des services pour une durée de 2 ans à compter du 1er avril 2016. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er janvier 2017 portant le loyer à 2,4 milliers d'euros mensuels jusqu'au 30 mars 2018, puis 2,5 milliers d'euros. A compter du 1er septembre 2018, le loyer mensuel passe à 2,7

milliers d'euros. Au 31 décembre 2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 30 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 64 milliers d'euros.

24. Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées à l'équipe dirigeante et aux mandataires sociaux de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Salaires et traitements	944	852
Avantages en nature	46	42
Charges sur engagement de retraites	41	52
Paiements fondés sur des actions	354	372
Jetons de présence	200	185
Total net	**1 585**	**1 502**

Sur l'exercice 2018, ISLS Consulting, dont le Président Jean-Louis Junien est administrateur de la Société, a reçu 162 milliers d'euros, comparativement à 118 milliers d'euros sur l'exercice 2017, dans le cadre d'un contrat de conseil auprès de la Société. Le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration de la Société, a également décidé d'attribuer 80 000 BSA à ISLS Consulting.

25. Résultat de base et dilué par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

en milliers d'euros	**2018**	**2017** *retraité*
Résultat net	(33 617)	(19 083)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	20 540 979	15 516 344
Résultat de base/dilué par action	**(1,64)**	**(1,23)**

Sur les exercices 2018 et 2017, la Société enregistre une perte, le résultat dilué par action est donc identique au résultat de base par action. Les plans de paiement fondés sur des actions (BSA, BSPCE et AGA) ne sont pas inclus car leurs effets seraient anti-dilutifs.

26. Informations relatives à la gestion des risques financiers

De par ses activités, la Société est exposée à différentes natures de risques financiers : risque de change, risque de crédit et risque de liquidité.

Risque de change

De par son activité, la Société est exposée à un risque de change sur les achats effectués en devises étrangères. Les achats en devises sont principalement réalisés en US dollars, Livres Sterling et Francs Suisse.

Risque de crédit

Le risque de crédit découle de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions sur des clients.

Le risque de crédit de la Société est avant tout dû à ses créances clients. La Société a mis en place un suivi rigoureux de ses créances et de leur apurement.

Globalement la Société n'est pas exposée à une concentration de son risque compte tenu du niveau des créances clients à la fin de chaque exercice.

Risque de liquidité

L'objectif dans la gestion du risque de liquidité est de s'assurer que la Société dispose de suffisamment de liquidités et de ressources financières afin d'être en mesure de répondre à ses obligations présentes et futures.

La Société prépare des prévisions de trésorerie à court terme et des prévisions annuelles de cash-flow opérationnel dans le cadre de son processus budgétaire.

Une gestion prudente du risque de liquidité implique de conserver un niveau suffisant de liquidités, de disposer de ressources financières grâce à des facilités de crédit appropriées et d'être à même de dénouer ses positions sur le marché.

Les activités de la Société ont consommé un niveau élevé de trésorerie depuis sa création. Le développement de produits pharmaceutiques, incluant la réalisation d'essais cliniques, est coûteux, long et risqué, et la Société s'attend à ce que ses dépenses de recherche et développement augmentent de manière substantielle dans le cadre de ses activités en cours. Par conséquent, la Société aura besoin d'avoir recours à des de capitaux supplémentaires afin de poursuivre ses activités de développement clinique et éventuellement lancer des activités de commercialisation.

27. Événements postérieurs à la clôture

Garantie donnée à l'administration fiscale

Le 1er février 2019, dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant à la fois le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale (la "**Garantie**"), sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 3,4 millions d'euros.

Dans le cadre de la mise en place de cette Garantie, un nantissement de trésorerie équivalent à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir par le groupe Abbott prévue dans l'*Additionnal Agreement* (2 millions d'euros, se référer à la note 13 "*Provisions*"), soit 0,7 million d'euros, sera enregistré sur l'exercice 2019. Si à la date du 30 juin 2020, le contentieux objet de cette Garantie est toujours en cours ou s'il reste des sommes dues au titre des impositions contestées, la Société s'est engagée à consentir un nantissement supplémentaire à hauteur de 1 million d'euros.

Exercice de 274 BSPCE 2013 et acquisition de 10 000 AGA

Le 23 janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 228 BSPCE – plan 2015 et 46 BSPCE – plan 2013 pour un montant de 274 euros par émission de 27 400 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Le 26 janvier 2019, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2018-1 (tel que définis en note 10.4 "*Attributions gratuites d'actions*") pour un montant de 100 euros par émission de 10 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 294 677 actions et le capital social à 222 946,77 euros.

Résultats de l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la sclérodermie systémique

L'étude clinique FASST est un essai clinique de Phase IIb d'une durée de douze mois, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, ayant inclus 145 patients atteints de la dcSSc précoce. Ces patients ont reçu des doses de lanifibranor de 800 mg par jour ou de 1200 mg par jour en deux prises pendant 48 semaines, en plus de leur traitement standard existant, principalement composé d'immunosuppresseurs.

A l'issue de l'évaluation de lanifibranor pour le traitement de la SSc dans cet essai clinique de Phase IIb FASST, la Société a décidé d'arrêter le développement de programmes cliniques dans la dcSSc notamment en raison des résultats publiés au mois de février 2019, qui n'ont pas atteint les critères primaires et secondaires d'évaluation.

4.8 Rapport du Commissaire aux comptes

Inventiva S.A.
Siège social : 50, rue Dijon - 21121 Daix

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne

Exercice clos le 31 décembre 2018

Monsieur le Président Directeur Général,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A. et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes sociaux annuels de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018 présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les "comptes" ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les « comptes ». Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des « comptes ». Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes sociaux annuels 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 2018, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 de l'annexe « Impact de la première application de la norme IFRS 15 » et sur la note 2.2 de l'annexe « Impact de la première application de la norme IFRS 9 » qui exposent respectivement les changements de méthode comptables relatifs à la première application, depuis le 1er janvier 2018, des normes IFRS 15 et IFRS 9.

Paris La Défense, le 26 février 2019

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Cédric Adens
Associé

4.9 Autres informations comptables et financières

Inventiva applique depuis le 1er janvier 2018 la norme IFRS 15 - *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients*, en remplacement des normes IAS 18 - *Produits des activités ordinaires, IAS 11 - Contrats de construction* et les interprétations correspondantes.

Dans son rapport financier semestriel au 30 juin 2018, la méthode de transition à IFRS 15 retenue par la Société était la méthode de l'impact cumulatif (sans mesure de simplification pratique), avec pour effet une première application de cette norme à sa date d'entrée en vigueur (c'est-à-dire au 1er janvier 2018). Pour ses états financiers annuels 2018, la Société a modifié sa méthode de transition et a adopté la méthode de transition rétrospective complète, permettant de présenter une année comparative 2017 retraitée, afin d'améliorer la comparabilité et faciliter la présentation des activités d'Inventiva d'année en année. Par ailleurs, à l'occasion de ce changement de méthode de transition, certaines hypothèses concernant le taux d'avancement ont été affinées.

En conséquence de ces changements, les revenus publiés dans l'ensemble des communiqués de presse trimestriels de l'année 2018 sont impactés comme suit :

en millions d'euros	**2018** IFRS 15 ajusté[27]	**2018** IFRS 15 publié[27]	Diff.	**2017** Retraité IFRS 15[27]	**2017** Publié IAS 18[27]	Diff.
31 mars (3 mois)	0,5	0,5	0,0	1,6	1,5	0,1
30 juin (6 mois)	1,4	1,3	0,1	2,9	2,7	0,2
30 septembre (9 mois)	2,2	2,3	(0,1)	4,2	6,0	(1,8)
31 décembre (12 mois)	3,2	n.a.	n.a.	4,8	6,5	(1,7)

Sur les troisième et quatrième trimestres 2017, l'impact s'explique principalement par le retraitement, en application de la norme IFRS 15, du paiement d'étape de 2,5 millions d'euros de BI reçu en 2017. En application de la norme IAS 18, ce paiement était comptabilisé immédiatement en chiffre d'affaires au moment de son obtention et, en application de la norme IFRS 15, il est comptabilisé en fonction du niveau d'avancement du projet, soit 0,5 million d'euros sur l'exercice 2017 et 0,2 million d'euros sur l'exercice 2018.

Ces impacts liés à la première application de la norme IFRS 15 n'ont aucun impact sur le chiffre d'affaires total généré par les contrats et sur les flux de trésorerie, seul le rythme de comptabilisation du chiffre d'affaires est modifié et, en conséquence, le résultat net de la période.

[27] Information financière non auditée, à l'exception des 31 décembre 2018 et 2017.

5. RESPONSABILITE D'ENTREPRISE

La Société opérant dans le secteur de la R&D en science de la vie et plus largement dans le domaine de la santé humaine, a conscience des enjeux globaux de la RSE, au-delà des aspects règlementaires.

Au cours de l'exercice 2018, les priorités pour cette deuxième année de cotation ont porté d'une part, sur la poursuite de la mise en conformité de l'environnement règlementaire des sociétés cotées, notamment concernant les recommandations de l'AMF sur le dispositif de gestion des risques et de contrôle interne (présenté en section 2.2 "*Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques*"), et d'autre part, sur l'organisation et le déploiement du Système de Management de la Qualité pour les activités de développement clinique.

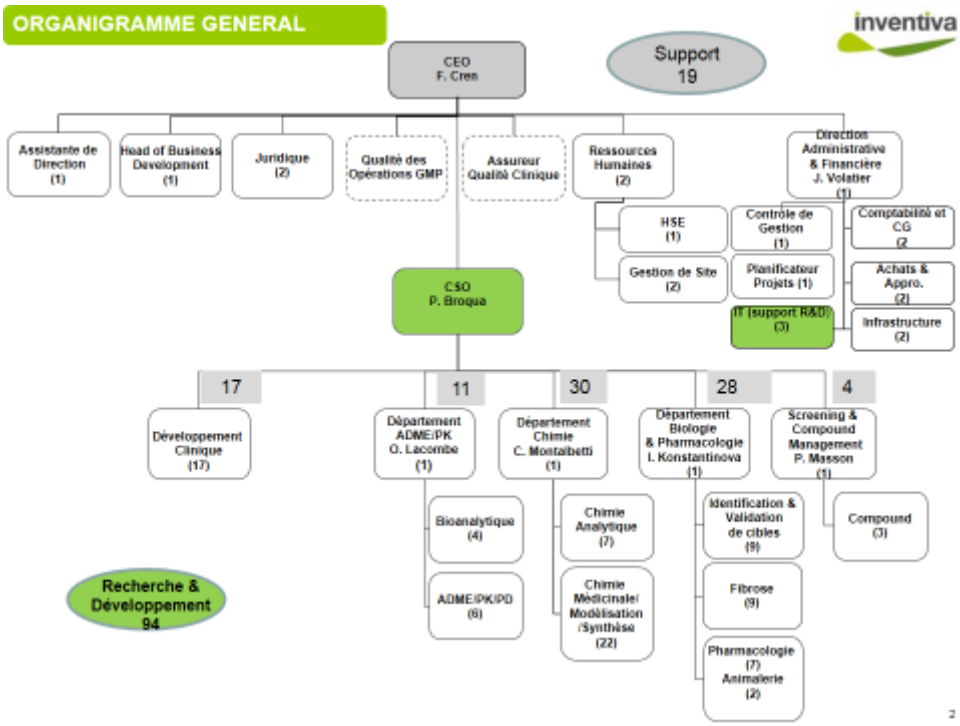
Le niveau d'attention concernant les données et informations de gestion extra financières a été volontairement maintenu par la Société malgré les évolutions règlementaires intervenues en 2018 dans ce domaine. La réflexion sur la mise en œuvre d'une démarche RSE se poursuit.

Les informations sociales et environnementales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2018, présentées dans le rapport de gestion de la société Inventiva et identifiées par le tick mark (*), ont été vérifiées par KPMG S.A..

5.1 Informations sociales

5.1.1 Effectif

L'effectif se répartit comme présenté par l'organigramme fonctionnel ci-dessous

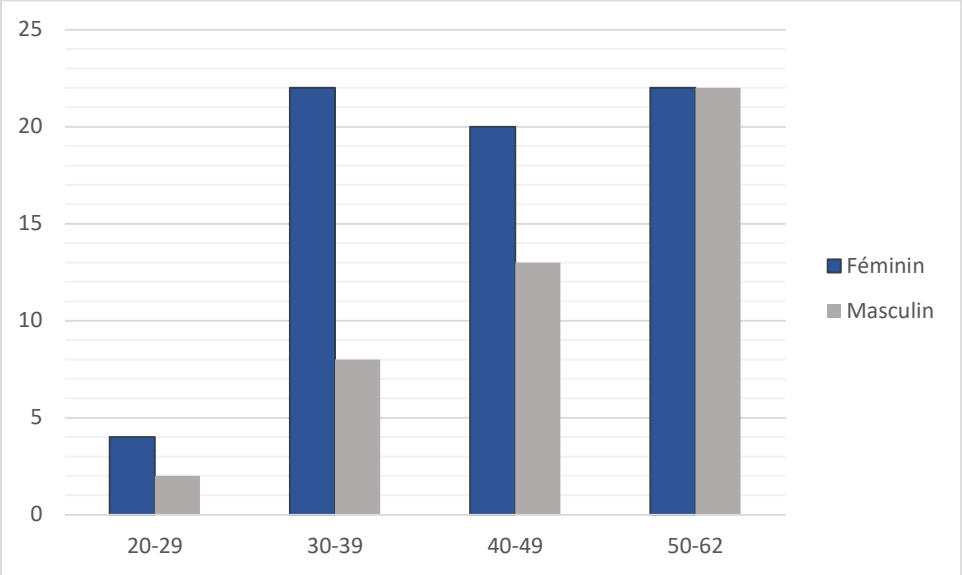


Au 31 décembre 2018, la Société compte 113* salariés répartis de la manière suivante :

	2017			2018		
CSP	**Hommes**	**Femmes**	**Total**	**Hommes**	**Femmes**	**Total**
Ouvriers/Employés	4	1	5	4	1	5
Techniciens /AM	13	37	50	13	40	53
Cadres	25	25	50	26	27	53
Dirigeants	2		2	2		2
Total	44	63	107	45	68	113*

Sur les 113* salariés, 11*disposent d'un contrat à durée déterminée ("**CDD**") dont 3* passeront en contrat à durée indéterminée ("**CDI**") au 1er janvier 2019.

L'âge moyen sur l'année 2018 est de 45 ans et la répartition par tranche d'âge est la suivante :



Mouvements d'effectif :

En 2018, la société a recruté 15* personnes dont (i) 5* en CDI dans les départements Développement Clinique, Assurance Qualité Dvt Pharma. et Biologie (ii) 10* en CDD (dont 3 dans le département de Biologie, 2 dans le département de Chimie, 1 en ADME et 3 en CDD dans les fonctions supports.

Il y a eu 9* départs dont 1 rupture conventionnelle, 2 démissions, 1 départ à la retraite, 4 fin de CDD/Contrat de Professionnalisation et 1 divers.

Rémunération :

Le montant des salaires versés en 2018 est de 6 109 352 € dont 202 979 € versés aux CDD et contrats de professionnalisation. Il était en 2017 de 5 900 495 € dont 49 226 € versés aux CDD et en 2016 de 5 801 000 € dont 118 000 € versés aux titulaires de CDD, soit une évolution de 3,54 %.

La Société possède également un système de bonus pour l'ensemble des cadres. Les taux de bonus calculés sur le salaire annuel sont déterminés en fonction du niveau des postes et de l’atteinte d’objectifs individuels. Les objectifs sont fixés chaque début d'année lors d'un entretien avec le responsable hiérarchique.

La plupart des salariés détiennent des BSPCE voire des AGA, pouvant leur conférer une participation de 4,4% du capital (sur une base pleinement diluée) en cas d’exercice intégral des BSPCE et d’acquisition intégrale des AGA (se référer à la section 0 "

Titres donnant accès au capital et options d'achat" du présent document de référence).

5.1.2 Organisation du temps de travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique.

Un accord sur l'aménagement du temps de travail a été signé le 19 février 2015 avec effet rétroactif au 1er février 2015 pour une durée indéterminée. Cet accord prévoit que le temps de travail des cadres est décompté en forfait jours depuis le 1er janvier 2015. Le nombre de jours travaillés est fixé pour une année complète de travail, à 217 jours, journée de solidarité incluse.

Les salariés peuvent également bénéficier d'un forfait jours réduit, c'est-à-dire bénéficier d'un forfait inférieur à 217 jours travaillés dans l'année.

Le personnel non soumis à une convention de forfait en jours sur l'année bénéficie d'un horaire variable sur un horaire hebdomadaire théorique de référence de 37 heures. En contrepartie de cette durée du travail supérieure à la durée légale du travail fixée à 35 heures, il est attribué 12 jours de RTT sur l'année civile. Par ailleurs, la Société peut conclure des contrats de travail à temps partiel pour répondre aux besoins de l'entreprise ou à la demande de certains salariés pour convenance personnelle.

Quatre personnes travaillent à temps partiel en 2018 :

- 3 techniciens (F) ; et
- 1 employée (F).

En 2017 : 1 cadre (1F) et 2 techniciens (2F) et 1 employée (F).

L'absentéisme

Le taux était inférieur à 1,5 % pour l'année 2016. Il est passé à 2,33 % en 2017 et à 3,48 % en 2018 en raison de longues maladies.

5.1.3 Relations sociales

Il existait au sein de la Société un comité d'entreprise ("**CE**") et des délégués du personnel réunis en délégation unique du personnel ("**DUP**") ainsi qu'un Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail ("**CHSCT**").

A la suite de l'adoption de l'ordonnance n°2017-1386 du 22 septembre 2017 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise et favorisant l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales, les instances du personnel avaient été consultées et d'un commun accord avec la Direction, il a été décidé de reporter d'un an les élections qui devaient avoir lieu en novembre 2017.

Ainsi, les élections ont donc eu lieu en novembre 2018 ; 13 novembre pour le premier tour et 27 novembre 2018 pour le deuxième tour. Six membres ont été élus (dont 1 suppléant) qui désormais composent le nouveau Comité Social Economique ("**CSE**"), dont la première réunion s'est tenue le 19 décembre 2018.

Les relations sociales sont toujours conduites avec un Délégué Syndical. La direction de la Société qui estimait entretenir des bonnes relations avec les instances représentatives du personnel, souhaite poursuivre avec cette nouvelle équipe, une collaboration et des réunions constructives.

En 2017, deux accords de négociations annuelles obligatoires ("**NAO**") ont été signés, respectivement, le 5 janvier 2017 et le 8 décembre 2017 ; à noter, celui du 5 janvier correspondant aux NAO de l'année 2016.

Quant à l'exercice 2018, un accord a été signé le 22 octobre 2018.

L'accord d'intéressement du personnel conclu le 30 mai 2016 a été modifié par un avenant conclu le 27 mai 2017, avec effet rétroactif au 1er janvier 2017, pour préciser les nouveaux critères de l'intéressement pour l'exercice 2017.

Pour 2018, un avenant à l'accord d'intéressement a également été signé le 26 avril 2018, au titre de l'exercice 2018

Accord d'intéressement du personnel

L'intéressement est un dispositif facultatif dont l'objet est de permettre à l'entreprise d'associer plus étroitement, au moyen d'une formule de calcul, les salariés de manière collective à la marche de l'entreprise et plus particulièrement à ses résultats et performances par le versement de primes immédiatement disponibles en application des articles L.3312-1 et suivants du Code du travail. A ce titre, un accord d'intéressement du personnel avait été conclu le 14 juin 2013 par la Société pour les exercices 2013 à 2015. Un nouvel accord a été conclu le 30 mai 2016, tel que modifié par avenants successifs en date du 27 mai 2017 et du 26 avril 2018, pour les exercices 2016 à 2018 au sein de la Société. L'accord d'intéressement a pour objectif de motiver et responsabiliser l'ensemble des collaborateurs sur des critères en parfait accord avec les objectifs de l'entreprise.

Pour les exercices 2016 et 2017, ont été retenus (i) un critère concernant le niveau d'avancement des différents programmes et initiatives de recherche et (ii) un critère financier sur l'amélioration du résultat budgété de l'année.

En 2018, la Société a retenu uniquement un critère qui concerne l'avancement des différents programmes.

La formule retenue pour déclencher le versement d'un intéressement repose sur la réalisation d'objectifs de recherche, d'innovation et de maitrise des dépenses, le cas échéant.

Au titre de l'exercice 2016, un intéressement de 241 072 euros a été versé en 2017 et 105 477 en 2018.

Pour 2019, le montant provisionné est de 54 775€ euros.

Accord de participation des salariés

Un accord de participation a été conclu le 26 mai 2016 au sein de la Société avec une application rétroactive pour la première fois pour l'exercice 2015. Au titre de l'année 2017 et 2018, le résultat net courant avant impôt étant négatif, aucune participation n'a été versée.

5.1.4 Santé et Sécurité

Les conditions de santé et de sécurité au travail

La santé, la sécurité et les conditions de travail font parties de la politique générale de la Société.

La Société a mis en place une organisation en matière de sécurité, santé au travail et protection de l'environnement afin de garantir le respect de la réglementation en vigueur.

Cette organisation se compose d'une personne (le "**Chargé HSE**") à laquelle sont associés des correspondants dans chaque département de recherche.

Dans le cadre des activités, en particulier au niveau des laboratoires, la sécurité des salariés est une préoccupation quotidienne. Les règles de sécurité font l’objet de rappel par note d’information et par le Chargé HSE lors de différentes réunions de département.

La Société possèdait un CHSCT depuis janvier 2014, composé de 3 membres, qui se réunissait une fois par trimestre et dont chaque réunion faisait l'objet d'un procès-verbal communiqué à l'ensemble du personnel. Compte-tenu du report des élections d’un an, le comité d’entreprise qui désignait les membres du CHSCT avait décidé de reporter leur mandat jusqu’aux prochaines élections, soit novembre 2018. A l’issue de ces dernières, comme indiqué ci-avant, un nouveau CSE a été mis en place, lequel est en charge de traiter 4 fois par an des sujets liés à l’hygiène et la sécurité du travail.

Le personnel en charge de la sécurité des salariés et des installations bénéficie de toutes les formations règlementaires nécessaires.

Par ailleurs, chaque salarié lors de son embauche, dans le cadre de son programme d'intégration reçoit une information/formation sécurité par le Chargé HSE.

Conformément à la règlementation, le Document Unique d’Evaluation des Risques Professionnels est rédigé, mis à jour annuellement et disponible à tous les salariés dans une zone commune.

Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail

Au titre des années 2017 et 2018, aucun accord n'a été signé.

Les accidents du travail notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles

Le suivi des accidents du travail est géré par le Chargé HSE en collaboration avec le CSE et le Département des Ressources Humaines afin de mettre en place les actions correctives basées sur une démarche d’amélioration continue.

En 2017, il n’y a eu :

- aucun accident de travail avec arrêt,
- aucun accident de travail sans arrêt, et
- aucune maladie professionnelle déclarée.

En 2018, il y a eu :

- 1 accident de travail avec arrêt ;
- 1 accident de trajet avec arrêt ;
- 1 accident de travail sans arrêt ; et
- aucun dossier de maladie professionnelle déclaré.

En 2017, le taux de fréquence était de 0 et le taux de gravité de 0. Pour l’année 2018, le taux de fréquence est de 11,83* et le taux de gravité est de 0.02*.

Pour le calcul du taux de fréquence et du taux de gravité (TF/TG), sont inclus les accidents de trajet.

5.1.5 Formation

Les politiques mises en œuvre en matière de formation :

Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance aux formations techniques scientifiques et professionnelles nécessaires à la maîtrise du métier et à son évolution afin de maintenir à jour et/ou acquérir des connaissances et un savoir-faire spécifiques à chaque métier.

La Société établit un recueil de formation par Département avec une priorité donnée aux formations techniques.

Le nombre total d'heures de formations réalisées sur l'année 2017 était de 320 heures.

Le nombre total d'heures de formation réalisées sur l'année 2018 est de 651* heures, y compris les formations réglementaires. L'augmentation est due aux formations réglementaires qui ont lieu tous les deux ans ainsi qu'à des formations pour le département Développement dont l'effectif a augmenté en 2018.

Les heures comptabilisées sont les heures réellement effectuées sur la base de feuilles de présence et toutes les formations internes et externes (e-learning comprises) avec une durée minimale de 2 heures sont prises en compte.

5.1.6 Égalité de traitement

Les mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes.

Un accord collectif relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes avait été conclu le 17 octobre 2014 pour une durée de 3 ans. La représentation des femmes par rapport à l'effectif total était de 55 % en 2016 contre 59% en 2017 et 60 % en 2018. Un nouvel accord a été signé le 26 avril 2018.

La Société vise à appliquer une politique de non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion.

Sur la base du rapport de situation comparé entre les hommes et les femmes, des indicateurs de suivi ont été mis en place dans un plan d'action d'égalité entre les hommes et les femmes, comme l'égalité d'accès à la promotion professionnelle ou l'égalité de rémunération sur un même poste, avec une même expérience et un même niveau de diplôme.

Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées

La Société emploie 2 personnes ayant une reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH). Elle a également signé en 2016 un contrat de prestations de services relatifs à l'entretien de ses espaces extérieurs avec une société qui permet à des personnes reconnues travailleurs en situation de handicap d'exercer une activité professionnelle salariée.

La société a continué en 2018, via ses recrutements, à diffuser ses annonces auprès de sites spécialisés.

La politique de lutte contre les discriminations

La Société veille à la non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion. En 2016, Inventiva a promu 6 hommes et 6 femmes. En 2017, 10 femmes et 7 hommes ont été promus et en 2018, 12 hommes et 16 femmes ont été promus soit 24,7% de la population. On entend par promotion un changement de salaire, classification ou taux de bonus.

5.1.7 Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail ("OIT")

Le respect par la Société des stipulations des conditions fondamentales de l'OIT relatives :

- au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective ; et
- à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession ;

sont présentées au paragraphe "*Relations sociales*" de la section 5.1.3 du présent document de référence.

La Société est basée en France, et respecte de fait les règles du droit du travail, qui exclut le travail forcé et le travail des enfants.

5.2 Informations environnementales

5.2.1 Politique générale en matière environnementale

Même s'il n'existe pas en tant que telle une politique formalisée en matière environnementale, de par son secteur, le management et les collaborateurs d'Inventiva ont, d'une part, conscience d'une manière générale des enjeux de protection environnementale liés à ses activités et, d'autre part, s'attachent à respecter scrupuleusement la législation en ce qui concerne l'environnement. La Société attache une attention particulière sur l'élimination des déchets spéciaux et banals qui est l'enjeu majeur de son impact sur l'environnement.

Opérant sur un site dédié à la recherche de médicaments depuis le début des années 80 du fait de ses racines ancrées au sein de laboratoires pharmaceutiques réputés ayant mis en place des dispositifs relatifs aux obligations en matière d'HSE (FournierPharma, Solvay, Abbott), la Société bénéficie d'une expérience et de dispositifs et procédures robustes en matière de respect de la règlementation environnementale, tant en termes organisationnels, qu'en termes d'obtention des autorisations à pratiquer ses activités de recherche, notamment autorisations de conservation de cellules humaines, organismes génétiquement modifiés (OGM) et manipulation de substances radio-actives. En effet, un dossier de renouvellement déposé en 2016 auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire ("**ASN**") permet à la Société d'exercer ses activités jusqu'en 2021.

La Société s'engage dans le développement durable en veillant à économiser les ressources naturelles, à réduire l'impact résiduel que ce soit en termes d'émissions, d'effluents ou de déchets de l'ensemble de ces activités recherches et administratives afin de préserver le milieu naturel.

Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement

Tous les salariés dès leur arrivée ont une sensibilisation HSE afin d'expliquer le fonctionnement du site au niveau environnement, tri des déchets, consommations d'énergies et prise de connaissances des procédures HSE.

Chacun des salariés est conscient de son rôle et de sa responsabilité personnelle en matière d'impact sur l'environnement que ce soit sur la réduction des consommations des énergies ou sur le tri des déchets. Un tri des déchets spéciaux (chimiques, biologiques) est mis en place à la source au sein de nos laboratoires.

En parallèle, une veille règlementaire est mise en place afin d'assurer les changements de suivi de la règlementation.

Questions environnementales liées aux propriétés immobilières de la Société

La Société a acquis le 27 août 2012 un ensemble immobilier composé d'un site de recherche, situé au 50, rue de Dijon, à Daix, d'une superficie de 12 000 m² regroupant un ensemble de bâtiments à usage de laboratoires, bureaux et bâtiment annexes. La Société considère disposer de locaux adaptés qui

devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et ses effectifs à court terme et moyen terme.

Dans le cadre de la détention de ses propriétés immobilières, la Société est soumise à diverses réglementations et doit répondre aussi bien à des impératifs de prévention des risques pour la santé, de respect de la sécurité des personnes que de sauvegarde de l’environnement. Les principales caractéristiques de ces réglementations sont décrites ci-après, étant précisé que cette présentation n’a pas vocation à fournir une analyse exhaustive des réglementations auxquelles la Société est soumise.

En droit français, les "installations classées pour la protection de l'environnement" ("**ICPE**") sont des activités ou équipements, susceptibles de présenter des dangers ou inconvénients à l’encontre des intérêts protégés par l’article L. 511-1 du Code de l’environnement, notamment la commodité du voisinage, la santé, la protection de l'environnement ou encore l'utilisation rationnelle de l'énergie. Suivant leur dangerosité vis-à-vis de ces intérêts à protéger, la mise en service d’une ICPE est soumise à une autorisation, à un enregistrement ou à une simple déclaration. Compte tenu de ses activités, la Société est soumise et souscrit au régime de la déclaration pour ses activités liées à la préparation, fabrication, transformation et conditionnement des substances radioactives et au régime de la déclaration contrôlée pour ses installations de refroidissement évaporatif par dispersion d’eau dans un flux d’air généré par ventilation mécanique ou naturelle.

Par ailleurs, la Société a obtenu une autorisation de l’ASN pour l’utilisation de substances radioactives scellées ne représentant pas d’impact direct pour l’environnement.

La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et de ses effectifs à court terme et moyen terme.

Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions

Le Chargé HSE associé à des correspondants dans chaque département de recherche gère les aspects de préventions des risques environnementaux et de pollution.

La Société est soumise à deux rubriques ICPE : (i) la rubrique n°2921 soumise à déclaration avec contrôle concernant la tour aéroréfrigérante et (ii) la rubrique n°1715-2 soumise à déclaration concernant les substances radioactives.

Pour gérer ces deux installations, la Société a mis en place des mesures de prévention :

Concernant les substances radioactives :

- un contrôle annuel de radioprotection réalisé par SGS Qualitest ;

Concernant la tour aéroréfrigérante :

- un contrôle technique tous les 2 ans est effectué par le Bureau VERITAS ;
- une analyse méthodique des risques tous les 2 ans par l’APAVE ; et
- des contrôles de légionnelle périodiques.

Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d’environnement

L’entreprise ne fait pas l’objet de litige ni ne présente de risque en matière d’environnement.

Pour les exercices clos au 31 décembre 2016, 2017 et 2018, Inventiva n'a eu à enregistrer aucune provision pour risque en matière d'environnement.

5.2.2 Pollution

Les mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

La Société n’effectue aucun rejet dans l’eau et le sol. Un contrôle trimestriel en sortie des eaux usées est réalisé par une société extérieure Filab, afin de vérifier la conformité des rejets avec la convention de rejets signée avec la Lyonnaise des eaux, le fournisseur de la Société.

En 2018, tous les rejets sont en dessous des seuils fixés par la convention de rejets renouvelée en mai 2018.

La prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité

Selon les conclusions de l’étude de mesure de bruit dans l’environnement réalisée en 2014, la Société a un impact sonore faible dans l’environnement.

5.2.3 Economie circulaire

(i) Prévention et gestion des déchets :

Les mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets

La Société a mis en place le tri des déchets banals à la source, afin de les revaloriser, que ce soit le papier mais également le carton.

La Société élimine 49,1* tonnes de déchets banals, en hausse de 104% par rapport à 2017, dont 2,8 tonnes de papier et 5,4 tonnes de cartons.

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise 36,9* tonnes de déchets spéciaux, en baisse de 11,05% par rapport à 2017, dont 15,3 tonnes de déchets d’activité de soin, 21,6 tonnes de déchets chimiques et 3,2 tonnes de DEEE.

Ces variations s’expliquent par un déclassement de déchets activité de soin (Litières Zootechnie) en déchets banals, traités comme des ordures ménagères. Cette disposition a été mise en place après une analyse des risques.

Toutes ces éliminations sont soumises à la règlementation transport matières dangereuses auditées annuellement par notre conseiller à la sécurité externe.

La Société élimine également des déchets radioactifs non pris en compte dans le reporting 2018 du fait de leur faible volume. Ces déchets radioactifs de très faible activité sont évacués par l’Agence Nationale des Déchets Radioactifs (ANDRA) en fonction des manipulations épisodiques dans les laboratoires. Il n'y a pas eu d’enlèvement de déchet radioactif en 2018.

Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire

Un restaurant d’entreprise est géré par un prestataire. Inventiva ne dispose pas de clauses particulières avec ce dernier concernant la lutte contre le gaspillage alimentaire.

(ii) Utilisation durable des ressources :

- la consommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales ;

La Société utilise le réseau d'eau de ville pour des activités de nettoyage, sanitaire, autoclavage et restauration collective. 9 784* m^3 ont été consommés en 2018, en hausse de 2,8% par rapport à 2017.

- la consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation ;

La recherche scientifique nécessite l'achat, le stockage et l'utilisation de matières et consommables scientifiques pour le développement des projets. Depuis la création de la Société, un plan d'action a été mis en place pour améliorer la gestion des flux et le stockage, qui a conduit à diminuer les lieux intermédiaires de stockage dans chaque laboratoire et à limiter le risque de péremption des articles. Par ailleurs en tendance depuis 2013, l'entreprise a ainsi pu dans le même temps faire baisser significativement le cout unitaire et le volume de consommables par chercheur.

Parmi les principales matières premières, les solvants représentent 7 430 litres achetés en 2018 contre 8 300 litres achetés en 2017 et l'azote liquide représente 48 290 m3 pour 2018

La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables

Un Diagnostic Energétique a été mis en place à partir de 2013 afin de trouver des solutions de réduction de consommation d'énergies.

Les mesures retenues et mises en place ont été :

- installation de convecteurs de nouvelle génération ; et
- modification de la gestion du chauffage électrique et de mise en sommeil des centrales de traitement d'air en heures non ouvrées.

Pour 2018, la consommation (i) de gaz naturel est d'environ 2,70* GWh en baisse de 4% par rapport à 2017 et (ii) d'environ 5,46* GWh en hausse de 0,56% par rapport à 2017 pour l'électricité. Les consommations d'énergies en 2018 sont stables par rapport à 2017 et météo dépendant.

L'utilisation des sols

En raison de son activité, la Société est peu concernée par les enjeux concernant l'utilisation des sols. Compte tenu de son organisation actuelle sur un seul site, ce point est non matériel.

Pour les déchets et le traitement des eaux, se référer aux paragraphes ci-dessus relatifs à la prévention et gestion des déchets et à la consommation d'eau.

5.2.4 Changement climatique

La Société de par son activité, n'est pas exposée directement aux changements climatiques, mais un diagnostic énergétique réalisé en 2013 a permis la mise en place de certaines améliorations.

Suite au diagnostic énergétique, la consommation d'énergie est l'un des postes significatifs d'émission de CO_2.

Pour l'année 2018, selon les facteurs de l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME 2018), les émissions de CO_2 liées à la consommation d'énergie sont les suivantes :

- 312* tonnes équivalent CO_2 pour notre consommation électrique ; et

- 555* tonnes équivalent CO_2 pour notre consommation gaz.

Pour l'année 2018, les émissions de CO_2 concernant les déplacements en avion et en train sont les suivantes :

- 239,37 tonnes pour les déplacements en avion dont 211,92 tonnes pour le personnel Inventiva[28] ; et

- 1,47 tonne pour les déplacements en train pour le personnel Inventiva.

L'adaptation aux conséquences du changement climatique

Dans ce cadre, la Société a mis en place un plan d'action suite à un diagnostic énergétique tel que décrit ci-dessus dans le paragraphe relatif à la consommation d'énergie.

5.2.5 Protection de la biodiversité

La Société se donne comme objectif de réfléchir à la protection de la biodiversité dans les deux ans à venir.

5.3 Informations sociétales

5.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société

- **En matière d'emploi et de développement régional :**

Du fait de l'histoire du site, la création de la Société en 2012 en alternative à une suppression totale du site de Daix suite à l'arrêt de toutes les activités de recherche en Europe d'Abbott, a permis de préserver des emplois sur le bassin d'emploi du Dijon Métropole (75 au démarrage / 113 à fin décembre 2018), ainsi que le maintien de compétences scientifiques de haut niveau sur le territoire et d'une filière industrielle de santé, en relation avec le monde académique (CHU / Université, Centre Georges François Leclerc etc.). Elle s'emploie également à verser la taxe d'apprentissage à l'effort de formation auprès d'établissements scolaires dijonnais.

- **Sur les populations riveraines ou locales :**

Dans les relations avec les parties prenantes détaillées à la section 5.3.2 "*Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)*", la Société veille à s'impliquer avec les acteurs locaux.

5.3.2 Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)

Sans disposer d'une cartographie des principales parties prenantes, la Société développe de manière harmonieuse ses relations et en particulier sur son territoire :

- rencontres régulières avec les acteurs économiques publics ou privés (DIRRECT, DRRT, BPI, Banque de France, administration fiscale, etc.) ;
- Inventiva est membre de l'association BFCare, l'association professionnelle représentant la filière des industries de santé dans la région ;

[28] Source: DEFRA, maj: 5 octobre 2010, Version 1.2.1 FINAL Produit par AEA pour le Department of Energy and Climate Change (DECC) et le Department for Environment, Food and Rural Affairs (Defra)

- collaborations avec des partenaires académiques (Institut Curie et Institut Necker à Paris, Centre Georges François Leclerc à Dijon, Ezus Lyon/Université Claude Bernard à Lyon, etc.) ;
- collaboration, dans la mesure du possible, avec des entreprises du territoire (par exemple : Oncodesign, Corden Pharma, Novolyse, Synthécob, etc.) ; et
- collaboration avec des entreprises de l'économie sociale et solidaire (entretien extérieur du site, etc.).

Par ailleurs, dans le cadre des programmes de développement cliniques notamment lanifibranor et odiparcil, les relations se sont poursuivies notamment avec les associations de patients, en particulier :

- *Canadian MPS Society* (www.mpssociety.ca) ;
- *MPS Society (UK), specifically the Christine Lavery Memorial Fund* (www.mpssociety.org.uk/) ;
- *Medics for rare Diseases* (ww.m4rd.org) ;
- *Instituto Genetica Para Todos* (http://www.igpt.org.br) ; et
- *Asociacion de las mucopolisacaridosis y sindromes relacionados* (https://www.mpsesp.org).

Les actions consistent en de l'information d'expert communiquée sur les indications et l'avancement du développement des études, le support à la logistique pour les patients, l'aide au financement de programmes de formation pour les jeunes médecins au sujet des maladies rares ("*Medics for Rare Disease"*), ou la publication d'articles dans les médias de ces organisations qui viennent en aide aux patients concernés.

Les actions de partenariat ou de mécénat

La Société poursuit de manière régulière des actions de partenariat ou de mécénat avec des associations de solidarité sur le territoire (Lions Club Mécenat, Association Odyssea, Association des sclérodermiques de France, etc.) ou des clubs sportifs locaux.

5.3.3 Sous-traitance et fournisseurs

La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux

Depuis sa création, la Société a souhaité optimiser sa politique de gestion des stocks. A ce titre, une démarche a été initiée pour suivre la gestion des stocks à travers l'outil de gestion existant, l'ERP, dimensionner les stocks aux besoins des laboratoires, suivre la date de péremption pour tous les produits sensibles, par exemple les produits biologiques. En adaptant ainsi ses besoins, la Société évite les pertes de produits. Tous les stocks sont désormais centralisés dans une zone unique de stockage.

En 2017, la Société a consolidé la gestion des stocks dans l'ERP en mettant en place un outil mobile qui permet d'améliorer la traçabilité des flux (diminution des erreurs de saisie) en interne, depuis la prise en charge sur site des produits jusqu'au stockage ou la livraison des articles en laboratoire.

De plus, il est possible de paramétrer la gestion des impressions lorsque cela est nécessaire. L'outil permet de réutiliser le plus grand nombre de codes-barres fournisseurs afin de limiter l'impression d'étiquettes qui devraient être apposées sur chaque produit stocké. L'outil consolide la gestion actuelle des lots et date de péremption des produits sensibles pour assurer une rotation des stocks. La mise en déchet reste une exception. A terme, il est prévu de pouvoir dématérialiser l'inventaire des stocks.

La Société sensibilise ses fournisseurs à se responsabiliser dans une démarche RSE. En 2017 il a été demandé principalement sur le scope maintenance / achat consommables labo, lors des renouvellements ou de la mise en place d'un contrat, de s'assurer qu'une démarche RSE est engagée. A ce titre, il leur est demandé de fournir la charte RSE en vigueur dans leur entreprise.

Un projet de charte achat est cours de validation et intègre des valeurs RSE (règles éthiques concernant les relations fournisseurs et le droit du travail ainsi que des enjeux environnementaux), en cohérence avec la charte anticorruption qui sera mise en œuvre sur 2019 (se référer au paragraphe 2.2.2.2.1 "*Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques*")

La Société favorise, quand cela est possible, l'intervention de prestataires locaux, à titre d'exemple les réparations de verrerie de laboratoire sont confiées à un artisan local.

L'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

Historiquement avant 2017, la maintenance du parc d'équipements scientifiques était confiée à un prestataire spécialisé sur ce segment d'activité dont le rôle était d'assurer la maintenance directe sur une partie du parc et de sous-traiter l'autre partie auprès des fabricants. Début 2017, la Société a repris en interne la gestion du parc et a supprimé en quasi-totalité la sous-traitance. La Société gère la maintenance en directe avec les fabricants.

Les principaux fournisseurs sont situés dans l'hexagone et doivent répondre à la règlementation française. Actuellement, tous les réactifs chimiques achetés en Europe ou hors Union européenne sont systématiquement accompagnés de la fiche de donnée de sécurité en langue française, selon la règlementation en vigueur.

La sous-traitance externe intègre également, la partie la plus stratégique, les études externes de prestations pour réaliser les études cliniques (via notamment les CROs).

Pour ce qui est des contrats pouvant présenter de tels risques, une clause sur le travail dissimulé est incluse.

En 2017, la Société a demandé à la plupart des fournisseurs jugés à risque, de mettre une clause sur le travail dissimulé ou de fournir une attestation annexée au contrat.

5.3.4 Loyauté des pratiques

Du fait du secteur d'activité dans lequel opère Inventiva, la Société est soumise à des règlementations sectorielles spécifiques telles que la loi dite Transparence (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, décret n°2013-414 du 21 mai 2013, arrêté du 22 mars 2017 et note d'information du 29 mai 2017) qu'elle s'attache à respecter.

Dans le cadre des travaux relatifs à la mise en place de son dispositif de gestion des risques et de contrôle interne, selon les recommandations de l'AMF, la Société a procédé à une évaluation des risques dans ce domaine et procède à une revue de l'ensemble des législations afin de mettre en place les bonnes pratiques auprès de l'ensemble des collaborateurs et des éventuels partenaires externes impliqués.

La Société est en cours de déploiement en place d'une charte anticorruption ("Business ethics") et d'une procédure de lanceur d'alerte, ces enjeux étant importants au regard des pratiques et évolutions règlementaires, notamment pour les sociétés cotées dans le secteur des sociétés de biotechnologie, et plus précisément aux États-Unis.

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des patients

Dans le cadre du renforcement de son organisation et du déploiement de son Système de Management de la Qualité au sein du département développement clinique, la Société s'assure en particulier de la meilleure protection des patients, en totale conformité avec la règlementation MAR – 01. Celle-ci vise en particulier à s'assurer que les CRO avec lesquelles la Société travaille respectent les bonnes pratiques cliniques (BPC). Inventiva poursuit sa collaboration avec le cabinet Sunnikan dans le

domaine de la gestion de la qualité et conduit également dans ce cadre des audits pour contrôler la qualité des activités en cours.

Les activités de pharmacovigilance liées au développement de ses produits sont assurées par des CRO. Sur les trois études cliniques en cours, Inventiva a également mis en place un Comité de Surveillance Indépendant (DSMB) pour détecter des éventuels effets secondaires, dont les retours faits à date sont satisfaisants.

5.3.5 Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

Le sujet est traité dans le cadre des contrats de sous-traitance à risques.

5.4 Note méthodologique

S'agissant du troisième rapport RSE pour la Société, les données sont présentées avec les indicateurs comparables par rapport à 2017.

Périmètre et période de *reporting* retenus en 2018

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes).

L'exercice 2018 couvre la période allant du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2018.

La Société ne dispose pas de filiale et dispose d'un seul site de recherche.

Organisation du *reporting* et collecte des données

La réalisation de ce second rapport RSE est réalisée par la DAF et le service RH en coordination avec le chargé HSE et le responsable des achats et de l'approvisionnement.

Les indicateurs publiés sont produits sur la base d'une synthèse extracomptable, en s'appuyant en particulier sur un processus de suivi d'indicateurs RH, des données sociales issues de la paie auprès du prestataire de paie externalisé et des dossiers du personnel. Quant aux données environnementales et sociétales, un processus de suivi des données est réalisé par le Chargé HSE.

Comme précisé en introduction de ce rapport, la Société a au cours de l'exercice 2018, orienté ses priorités sur la poursuite de la mise en conformité concernant l'environnement règlementaire relatif aux sociétés cotées pour cette troisième année.

Précisions méthodologiques

Comme pour les deux précédents rapports, les indicateurs sélectionnés pour ce troisième rapport sont issus des 43 thématiques du décret du 24 avril 2012 (présentant les modalités d'application de la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010) portant engagement national pour l'environnement, dite "Grenelle II".

Difficultés et limites 2018

Il n'y a pas d'observation particulière pour ce troisième exercice. La réflexion RSE doit permettre de progresser pour les exercices à venir sur l'exhaustivité des informations, les axes d'amélioration et le processus de reporting de ces données extra-financières, en tenant également compte des évolutions règlementaires intervenues en 2018 concernant les obligations règlementaires.

Contrôles et vérification

Avant les travaux de vérification externe, les données collectées sont supervisées par la Responsable des RH en collaboration avec le Chargé HSE.

Les informations sociales et environnementales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2018, présentées dans le rapport de gestion de la société Inventiva S.A. et identifiées par le tick mark (*), ont été vérifiées par KPMG S.A.

5.5 Rapport de l'organisme tiers indépendant

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion.

Inventiva S.A

Siège social : 50, rue de Dijon, 21 121 Daix

Rapport d'assurance modérée du commissaire aux comptes sur une sélection d'informations sociales et environnementales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'attention de la Direction Générale,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A, nous vous présentons notre rapport d'assurance modérée sur une sélection d'informations sociales et environnementales, identifiées par le signe *, relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2018 (ci-après les "**Informations RSE**"), présentées dans le rapport de gestion de la société.

La conclusion formulée ci-après porte sur ces seules Informations RSE et non sur l'ensemble des informations présentées.

Responsabilité de la société

En application des modalités de l'article L.225-102-1 I. du code de commerce, votre société n'a pas d'obligation de publication de déclaration de performance extra-financière relative à l'exercice clos le 31 décembre 2018. En conséquence, le rapport de gestion ne comporte pas de déclaration de performance extra-financière mais certaines informations sociales, environnementales et sociétales. Il appartient au Conseil d'administration d'établir ces informations, incluant les Informations RSE, conformément aux procédures de collecte et de calcul de ces informations de la société Inventiva S.A., (ci-après le "**Référentiel**") disponibles sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les dispositions prévues à l'article L. 822-11-3 du code de commerce et le code de déontologie de la profession. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, de la doctrine professionnelle et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité du commissaire aux comptes

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les informations sélectionnées29 par la société et identifiées par le signe * dans le chapitre 5 du rapport de gestion, ont été établies, dans tous leurs aspects significatifs, conformément au Référentiel.

Nature et étendue des travaux

Nos travaux, qui ne constituent pas des travaux menés conformément aux dispositions des articles A. 225-1 et suivants du code de commerce, ont été effectués selon la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes ainsi qu'à la norme internationale ISAE 3000 (Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information).

Nous avons mené les travaux suivants :

- Nous avons pris connaissance de l'activité de la société ;
- Nous avons apprécié le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité et son caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- Nous avons mis en œuvre sur les Informations RSE :
    - des procédures analytiques consistant à vérifier la correcte consolidation des données collectées ainsi que la cohérence de leurs évolutions ;
    - des tests de détail sur la base de sondages, consistant à vérifier la correcte application des définitions et procédures et à rapprocher les données des pièces justificatives. Ces travaux ont été menés au Siège de la société et couvrent 100% des Informations RSE.

Nous estimons que les travaux que nous avons menés en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus.

Moyens et ressources

Nos travaux ont mobilisé les compétences de cinq personnes. Nous avons fait appel, pour nous assister dans la réalisation de nos travaux, à nos spécialistes en matière de développement durable et de responsabilité sociétale.

Conclusion

A notre avis, les Informations RSE sélectionnées par la société et identifiées par le signe * ont été établies, dans tous leurs aspects significatifs, conformément au Référentiel.

Paris-La Défense, le 26 février 2019

KPMG S.A.

[29] **Informations sociales :** Effectif total inscrit au 31 décembre 2018 et répartition par sexe, âge et type de contrat ; Nombre d'embauches ; Nombre de départs ; Nombre total d'heures de formation ; Taux de fréquence et Taux de gravité.

Informations environnementales : Consommation d'eau ; Consommation de gaz naturel ; Consommation d'électricité ; Emissions de CO_2 liées aux consommations d'électricité ; Emissions de CO_2 liées aux consommations de gaz naturel ; Quantité de déchets banals ; Quantité de déchets spéciaux.

Fanny Houlliot
Associée
Sustainability Services

Cédric Adens
Associé

6. AUTRES INFORMATIONS

6.1 Capital et actionnariat

6.1.1 Capital social

6.1.1.1 Capital social à la date du document de référence

A la date du présent document de référence, le capital social de la Société s'élève à 222 946,77 euros divisé en 22 294 677 actions ordinaires, de 0,01 euros de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

A la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

6.1.1.2 Historique du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital de la Société au cours des trois derniers exercices et jusqu'à la date du document de référence :

Date	**Opération**	**Nominal** *(euros)*	**Total Nominal** *(euros)*	**Prime émission** *(euros)*	**Nombre d'actions liées à l'opération**	**Nombre cumulé d'actions**
01/01/2015	Capital depuis la constitution	100 300,00	100 300,00	N/A	N/A	100 300
31/05/2016	Division du nominal	N/A	100 300,00	N/A	N/A	10 030 000
14/02/2017	Emission(1)	56 512,40	156 812,40	47 979 027,60	5 651 240	15 681 240
20/03/2017	Emission(2)	553,37	157 365,77	469 811,13	55 337	15 736 577
25/04/2017	Exercice BSPCE(3)	5 579,00	162 944,77	328 434	557 900	16 294 477
25/04/2017	Exercice BSA(3)	1 500,00	164 444,77	99 000	150 000	16 444 477
26/01/2018	Exercice BSPCE(4)	1 803,00	166 247,77	106 384	180 300	16 624 777
17/04/2018	Emission(5)	55 725	221 972,77	35 441 100	5 572 500	22 197 277
18/04/2018	Attribution définitive AGA(6)	600	222 572,77	N/A	60 000	22 257 277
23/01/2019	Exercice BSPCE(7)	274	222 846,77	17 693	27 400	22 284 677
26/01/2019	Attribution définitive AGA(8)	100	222 946,77	N/A	10 000	22 294 677

(1) Le 14 février 2017, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 aux termes de sa dixième résolution, de l'émission

d'un nombre définitif de 5 651 240 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 8,50 euros par action (incluant une prime d'émission de 8,49 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 56 512,40 euros, majoré d'une prime globale de 47 979 027,60 euros (avant imputation des frais d'augmentation de capital).

(2) Le 16 mars 2017, le Conseil d'administration a décidé, faisant usage de l'autorisation conférée par la quatorzième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2016 et conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, d'augmenter le capital social d'une somme 470 364,50 euros par l'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'un nombre supplémentaire de 55 337 actions nouvelles supplémentaires de valeur nominale unitaire de 0,01 euro correspondant à la mise en œuvre à hauteur de 19,58 % de l'option de surallocation.

(3) Le 25 avril 2017, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 5 579 BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 5 579 euros par émission de 557 900 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale et de 1 500 BSA 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 1 500 euros par émission de 150 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

(4) Le 14 mars 2018, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 1 803 euros par émission de 180 300 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 16 624 777 actions et le capital social à 166 247,77 euros.

(5) Le 12 avril 2018, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 29 mai 2017 aux termes de sa quinzième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 5 572 500 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 6,37 euros par action (incluant une prime d'émission de 6,36 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 56 725 euros, majoré d'une prime globale de 35 496 825 euros.

(6) Le 24 avril 2018, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivé à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2017-2 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 600 euros par émission de 60 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 257 277 actions et le capital social à 222 572,77 euros.

(7) Le 23 janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 274 BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 274 euros par émission de 27 400 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

(8) Le 26 janvier 2019, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivé à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2018-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 100 euros par émission de 10 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 294 677 actions et le capital social à 222 946,77 euros.

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois derniers exercices et jusqu'à la date du document de référence :

	Situation au 8 avril 2019[30] (base non diluée)			**Situation au 31 mars 2018 (base non diluée)**			**Situation au 1er février 2017 (avant introduction en bourse)**		
	Nombre d'actions	**% en capital**	**% en droits de vote**	**Nombre d'actions**	**% en capital**	**% en droits de vote**	**Nombre d'actions**	**% en capital**	**% en droits de vote**
Frédéric Cren	5 890 000	26,4%	36,8%	6 015 000	36,2%	45,1%	6 015 000	59,97%	59,97%
Pierre Broqua	3 882 500	17,4%	24,2%	4 007 500	24,1%	30,1%	4 007 500	39,96%	39,96%
Sous-total - Action de concert	9 772 500	43,8%	61%	10 022 500	60,3%	75,2%	N/A	N/A	N/A

[30] Sur la base des déclarations de franchissement de seuil publiées au 08/04/2019

Investisseurs institutionnels [31] et particuliers [32]	11 880 300	53,3%	37,1%	6 055 676	36,4%	22,7%	N/A	N/A	N/A
Investisseurs détenant plus de 5% du capital social à la date du document de référence									
BVF Partners L.P. (2)	3 334 564	15,0%	10,4%	1.764.706	10,6%	6,6%	N/A	N/A	N/A
Novo A/S	1 951 970	8,8%	6,1%	1.176.470	7,1%	4,4%	N/A	N/A	N/A
Sofinnova	1 569 858	7,0%	4,9%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Salariés et autodétention									
Salariés	589 758	2,6%	1,8%	532 607	3,2%	2,0%	N/A	N/A	N/A
Autodétention (contrat de liquidité)	52 119	0,2%	0,2%	13 994	0,1%	0,1%	N/A	N/A	N/A
Total	22 2946 77	100%	100%	16 624 777	100%	100%	10 030 000	100%	100%

6.1.2 Principaux actionnaires

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, l'identité des actionnaires dont la détention dépasse 5 % du capital et/ou des droits de vote se présentait comme suit, sur la base de l'information disponible au 8 avril 2019 :

	Situation au 8 avril 2019[33] sur une base non diluée			**Situation au 8 avril 2019 sur une base pleinement diluée**						
Actionnaires	**Nombre d'actions**	**% en capital**	**% en droits de vote**	**Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE**	**Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice de BSA**	**Nombre d'actions susceptibles de résulter du vesting des AGA**	**Options d'achat**	**Nombre total d'actions potentielles**	**% en capital**	**% en droits de vote**
Frédéric Cren(1)	5 890 000	26,4%	36,8%	-	-	-	(625 000)	5 265 000	22,9%	33,4%
Pierre Broqua(1)	3 882 500	17,4%	24,2%	-	-	-	(625 000)	3 257 500	14,1%	20,7%
Sous-total - Action de concert	9 772 500	**43,8%**	**61,0%**	**-**	**-**	**-**	**(1 250 000)**	**8 522 500**	**37,0%**	**54,1%**
BVF Partners L.P. (2)	3 334 564	15,0%	10,4%	-	-	-	1 250 000	4 584 564	19,9%	14,5%
Novo A/S	1 951 970	8,8%	6,1%	-	-	-	-	1 951 970	8,5%	6,2%

[31] Au 28 février 2018, les investisseurs institutionnels comprennaient BVF Partners, Novo A/S et Perceptive Advisors. Au 8 avril 2019, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, Novo A/S, Perceptive Advisors et Sofinnova.

[32] Comprend ISLS Consulting et le flottant.

[33] Sur la base des déclarations de franchissement de seuil publiées au 08/04/2019.

Perspective Advisors	470 588	2,1%	1,5%	-	-	-	-	470 588	2,0%	1,5%
Sofinnova	1 569 858	7,0%	4,9%	-	-	-	-	1 569 858	6,8%	5,0%
ISLS Consulting	110 000	0,5%	0,3%	-	80 000	-	-	191 000	0,8%	0,6%
M. David Nikodem	-	0,0%	0,0%	-	36 000	-	-	36 000	0,2%	0,1%
JPG Healthcare LLC	-	0,0%	0,0%	-	10 000	-	-	10 000	0,0%(4)	0,0%(4)
Administrateurs (non dirigeants)(3)	-	0,0%	0,0%	-	175 000	-	-	175 000	0,8%	0,6%
Salariés	589 758	2,6%	1,8%	8 800	-	408 100	-	1 006 658	4,4%	3,2%
Autodétention (contrat de liquidité)	52 119	0,2%	0,2%	-	-	-	-	52 119	0,2%	0,1%
Flottant	4 442 320	19,9%	13,9%	-	-	-	-	4 442 320	19,3%	14,1%
Total	**22 294 677**	**100,0%**	**100,0%**	**8 800**	**301 000**	**408 100**	**-**	**23 012 577**	**100,0%**	**100,0%**

(1) Actionnaires agissant de concert aux termes du pacte d'actionnaires conclu dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (se référer à la section 6.1.4 "*Déclaration relative au contrôle de la Société"* ci-dessous).
(2) Sur la base de la déclaration de franchissement de seuil de BVF Partners LP (agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion) réalisée auprès de l'Autorité des marchés financiers en date du 2 octobre 2018.
(3) Dont 75 000 BSA 2017 attribuées à Jean-Louis Junien. Les actions de la Société détenues indirectement par Jean-Louis Junien via sa participation dans ISLS Consulting sont comptabilisées dans la participation de ISLS Consulting.
(4) Montant inférieur à 0,1%.

A la connaissance de la société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5 %.

Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

A la date du document de référence, BVF Partners L.P est un actionnaire significatif non représenté au conseil d'administration. Par ailleurs, BVF Partners L.P bénéficie d'option d'achats sur des actions détenues par M. Cren et M. Broqua exerçable à tout moment jusqu'au 16 février 2020, au prix unitaire de 12€ et portant sur 1 250 000 actions de la Société (se référer à la section 6.2.6 "*Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua*" du présent document de référence).

Engagements de conservation des actionnaires

A la date du document de référence, les engagements de conservation consentis par les actionnaires de la Société dans le cadre du placement privé de la Société en avril 2018 sont arrivés à expiration.

6.1.3 Droits de vote des principaux actionnaires

Les statuts de la Société prévoient qu'un droit de vote double est attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission ou de fusion, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire au titre d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'une liquidation de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.1.4 Déclaration relative au contrôle de la Société

A la date du présent document de référence, la Société est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, par Frédéric Cren, Président-Directeur Général de la Société et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 9 772 500 actions, représentant 43,8% du capital et 61% des droits de vote de la Société et ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Les mesures mises en place aux fins que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont les suivantes :

- la Société se conforme aux recommandations du Code Middlenext notamment en ce qui concerne les administrateurs indépendants ;
- un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination ont été mis en place ; et
- il est prévu, dans le règlement intérieur de la Société, que le Conseil d'administration devra approuver certaines opérations significatives de la Société, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale.

Pacte d'actionnaires

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société (les "**Fondateurs**"), ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société (le "**Pacte Post-IPO**").

Les principales stipulations du Pacte Post-IPO sont les suivantes :

(a) *Action de concert* : Les Fondateurs déclarent qu'ils agissent de concert entre eux vis-à-vis de la Société au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (le "**Concert**").

Il sera notamment mis fin au Concert de plein droit dès l'instant où les parties détiendront ensemble moins de 50 % du capital et des droits de vote théoriques de la Société.

(b) *Représentation au conseil d'administration* : le Pacte Post-IPO prévoit une représentation de chacun des Fondateurs au conseil d'administration de la Société, tant qu'il détiendra au moins 7 % du capital social et des droits de vote de la Société.

(c) *Concertation des Fondateurs* : Tant que les Fondateurs agiront de Concert, les Fondateurs se concerteront (i) préalablement à toute réunion du conseil d'administration ou à toute assemblée générale dans le but de définir une position commune entre elles vis-à-vis de la Société sur certains sujets considérés comme stratégiques par les Fondateurs et (ii) avant certaines cessions de titres de la Société. En l'absence de concertation ou de position commune dégagée, chacun des Fondateurs pourra mettre fin au Concert.

(d) *Cession de titres* : Toute cession de titres de la Société par une partie est soumise à un droit d'information préalable sur le projet de cession et à un droit de sortie conjointe proportionnelle des autres parties, hors certains cas de cessions libres en faveur du conjoint, des descendants et/ou d'une société patrimoniale détenue, le cas échéant, par un Fondateur. Le droit de sortie conjointe proportionnelle permet qu'en cas de cession de titres de la Société par une partie à un ou plusieurs tiers identifiés, les autres parties ont le droit de céder un nombre d'actions proportionnel au nombre d'actions vendues par le cédant compte tenu de la participation de chacun des cédants dans la Société, au(x) tiers acquéreur(s) et dans les mêmes conditions que le cédant, notamment de prix et dans la limite toutefois du nombre de titres faisant l'objet du projet de cession.

(e) *Entrée en vigueur - Durée* : le Pacte Post-IPO est entré en vigueur le 15 février 2017 et a été conclu pour une période de cinq ans renouvelable par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document de référence, il n'existe pas d'autre accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entrainer un changement de son contrôle.

6.1.5 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

L'Assemblée Générale du 28 mai 2018 a décidé d'affecter la totalité du bénéfice net comptable de l'exercice clos le 31 décembre 2017 au compte "report à nouveau".

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.

6.1.6 Acquisition par la Société de ses propres actions

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la Société.

Bilan du programme de rachat précédent

Dans le cadre de la quatorzième résolution de l'Assemblée Générale du 28 mai 2018, le Conseil d'administration a été autorisé, avec faculté de subdélégation, à acheter, en une ou plusieurs fois, aux époques qu'il fixera, les actions de la Société et ce, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, des articles 241-1 à 241-5 du Règlement général de l'AMF, de la règlementation européenne applicable aux abus de marché et aux pratiques de marché admises par l'AMF. Cette autorisation a été consentie pour une période de 18 mois à compter de l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2018, et prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 29 mai 2017 dans sa 9ème résolution.

<u>Objectifs du programme de rachat d'actions</u>

Les objectifs du programme de rachat d'actions en application de la 14ème résolution de l'Assemblée Générale sont les suivants :

- de mettre en place et d'honorer des obligations liées aux programmes d'options sur actions ou autres allocations d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société et notamment d'allouer des actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société dans le cadre (i) de la participation aux résultats de l'entreprise, ou (ii) de tout plan d'achat, d'options d'achat ou d'attribution gratuite d'actions dans les conditions prévues par la loi en particulier par les articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail (y compris toute cession d'actions visée à l'article L.

3332-24 du Code du travail), et de réaliser toutes opérations de couverture afférentes à ces opérations ;

- de réaliser des opérations d'achat ou de vente dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, dans les conditions prévues par les autorités de marché ;
- de les remettre lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière ;
- de réduire le capital de la Société par annulation de tout ou partie des actions acquises ;
- et, plus généralement, de réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Montant maximal de titres : 10% du nombre total des actions composant le capital social, à quelque moment que ce soit. Lorsque les actions sont acquises en vue de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte dans le calcul des 10% du capital correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Ces pourcentages s'appliquent à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à l'Assemblée générale mixte.

Les acquisitions réalisées par la Société ne pourront en aucun cas amener la Société à détenir à quelque moment que ce soit plus de 10% des actions composant son capital social.

Montant maximum global des achats fixé par le Conseil d'administration : 5 millions d'euros

Prix maximum d'achat par action : 17 euros

Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice 2018 sont les suivantes :

Nombre d'actions achetées	201 510
Cours moyen des achats	6,94€
Nombre d'actions vendues	193 301
Cours moyen des ventes	6,86€
Montant total des frais de négociation	-
Nombre d'actions utilisées en 2018	-
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	52 119 (soit 0,23% du capital)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	361 506€
Valeur nominale globale	521,19€

Les achats ont été réalisés pour partie dans le cadre du contrat de liquidité conclu entre Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie) et la Société le 22 février 2017 et pour partie dans le cadre du contrat de liquidité conclu entre la Société et Kepler Cheuvreux le 19 janvier 2018. Le contrat de liquidité a fait l'objet d'un avenant en date du 6 février 2019 afin de tenir compte de l'avis émis par l'ESMA le 11 avril 2018 estimant compatible la pratique de marché de marché admise notifiée par l'AMF avec le règlement sur les abus de marché (cf. Décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018).

Pour la mise en œuvre du contrat conclu avec Oddo BHF, la Société avait affecté au compte de liquidité la somme de 200 000€. Au 31 janvier 2018 (date de résiliation du contrat), 163 510,42€ et 34 063 actions figuraient au crédit du compte de liquidité ouvert dans les livres de Oddo & Cie. Pour la mise en œuvre du contrat conclu avec Kepler Cheuvreux, la Société a affecté au compte de liquidité la somme de 400 000€. Au 31 décembre 2018, 31 085,38€ et 52 119 actions figuraient au crédit du compte de liquidité.

Ces contrats de liquidité ont été établis conformément aux dispositions prévues par le cadre juridique européen et français en vigueur relativement aux contrats de liquidité et notamment les dispositions du règlement général de l'AMF et conformément à la Charte de déontologie établie par l'Association française des marchés financiers le 8 mars 2011 et approuvée par l'AMF par décision du 21 mars 2011.

Aucune action n'a fait l'objet d'une réallocation au cours de l'exercice 2018.

6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société

Le tableau ci-dessous récapitule les opérations sur titres déclarées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et les personnes ayant un lien étroit avec elles auprès de l'AMF au cours de l'exercice 2018.

Date opération	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix (en euro)
12/01/2018	Nicolas Gueugnon	Responsable Juridique	Actions	Souscription	6 100	0,67
18/01/2018	Nathalie Harroy	Directrice des ressources humaines	Actions	Souscription	7 300	0,59
23/01/2018	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	Souscription	16 900	0,59
24/05/2018	Nathalie Harroy	Directrice des ressources humaines	Actions	Acquisition gratuite d'actions	10 000	N/A
24/05/2018	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	Acquisition gratuite d'actions	20 000	N/A
20/08/2018	Frédéric Cren	Président-Directeur Général	Actions	Modification d'un contrat d'option d'achat à dénouement physique	625 000	12
20/08/2018	Pierre Broqua	Directeur Général Délégué	Actions	Modification d'un contrat d'option d'achat à dénouement physique	625 000	12
23/08/2018	Frédéric Cren	Président-Directeur Général	Actions	Cession	125 000	7,88
23/08/2018	Pierre Broqua	Directeur Général Délégué	Actions	Cession	125 000	7,88
23/08/2018	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	Cession	5 000	7,88

Les déclarations réalisées en 2019 et jusqu'à la date du présent document de référence sont récapitulées dans le tableau suivant :

Date opération	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix
14/01/2019	Nicolas Gueugnon	Responsable Juridique	Actions	Souscription	6 100	0,67
11/02/2019	Nicolas Gueugnon	Responsable Juridique	Actions	Acquisition gratuite d'actions	10 000	N/A

6.1.8 Cours de bourse

Depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé d'Euronext à Paris le 14 février 2017 et jusqu'au 29 mars 2019, 5 080 766 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 8,50 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 3,09 euros à la clôture de la séance du 29 mars 2019.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2018 s'est situé à 4,45 euros le 2 janvier 2018 et le cours le plus haut à 9,26 euros le 11 septembre 2018.

La capitalisation boursière au 31 décembre 2018 ressortait à 129 092 207 euros.

Depuis le 31 décembre 2018 et jusqu'au 29 mars 2019, 2 606 838 titres ont été échangés.

Le titre cotait 3,09 euros à la clôture de la séance du 29 mars 2019.

La capitalisation boursière au 29 mars 2019 ressortait à environ 68 890 552 euros.

6.2 Titres donnant accès au capital et options d'achat

6.2.1 Tableau récapitulatif du nombre d'actions pouvant résulter de l'exerice des BSA et BSPCE émis par la Société depuis sa création

Type de titres	**BCE 2013-1 (2013)**	**BCE 2013-1 (2015)**	**AGA 2017-1**	**AGA 2017-2**	**BSA 2017**	**AGA 2018-1**	**AGA 2018-2**	**AGA 2018-3**	**BSA 2018**	**TOTAL[(1)]**
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Administrateurs	Salarié	Salariés	Salariés	Consultants	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	25-nov-13	30-sept-16	30-sept-16	29-mai-17	30-sept-16	30-sept-16	28-mai-18	28-mai-18	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire									
Nombre total attribué	**9 027**	**2 196**	**82 300**	**60 000**	**195 000**	**10 000**	**65 700**	**265 700**	**126 000**	**1 927 000**
Nombre d'actions souscrites ou, selon le cas, émises	621 000	144 600	0	60 000	0	10 000	0	0	0	**835 600**
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	4 800	0	20 000	0	0	800	0	**372 700**
Nombre d'actions pouvant être souscrites	**8 800**	**0**	**77 500**	**0**	**175 000**	**0**	**65 700**	**264 900**	**126 000**	**717 900**

6.2.2 Bons de souscription d'actions ("BSA")

6.2.2.1 **BSA 2013-1**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Président de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquelles les consultants présents ou futurs qui collaborent de manière habituelle avec la Société (les "**BSA 2013-1**").

Ainsi, le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à la société ISLS Consulting en sa qualité de consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, la souscription de 1 500 BSA 2013-1.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée Générale du 31 mai 2016, chaque BSA 2013-1 donnait alors droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 67 euros.

Le 20 mars 2017, la société ISLS Consulting a procédé à l'exercice de l'intégralité des BSA 2013-1 émis et cette société est devenue consécutivement propriétaire de 150 000 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euro.

6.2.2.2 **BSA 2017**

L'Assemblée Générale de la Société en date du 29 mai 2017 a délégué au Conseil d'administration de la Société pour une durée de 18 mois sa compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquels les administrateurs de la Société.

Le même jour, le Conseil d'administration a décidé d'émettre et de réserver la souscription d'un total de 195 000 BSA au profit de cinq administrateurs (les "**BSA 2017**"), soit (i) 30 000 BSA 2017 à CELL +, (ii) 30 000 BSA 2017 à Pienter-Jan BVBA, (iii) 30 000 BSA 2017 à Monsieur Chris Newton, (iv) 30 000 BSA 2017 à Madame Karen Aiach et (v) 75 000 BSA 2017 à Monsieur Jean-Louis Junien.

L'ensemble de ces BSA 2017 ont été souscrits par ces cinq bénéficiaires au mois de décembre 2017 moyennant le versement du prix de souscription de 0,534 euro par BSA 2017 correspondant à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2017. Le prix d'exercice d'un BSA 2017 a été fixé à 6,675 euro par le Conseil d'administration par référence à la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2017, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2017 par le Conseil d'administration.

L'exercice de BSA 2017 se réalisera par le paiement intégral par l'intéressé du prix d'exercice. Les actions ordinaires nouvelles émises à l'issue de l'exercice des BSA 2017 seront, dès leur création, entièrement assimilées aux actions existantes et soumises à toutes les dispositions statutaires applicables aux actions existantes de même catégorie.

Elles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice au cours duquel elles seront souscrites.

L'exercice des BSA 2017 par chaque bénéficiaire ne sera possible, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) un tiers des BSA 2017 à compter du 29 mai 2018 ; (ii) un tiers des BSA 2017 à compter du 29 mai 2019 ; et (iii) le solde à compter du 29 mai 2020.

Par dérogation à ce qui précède, dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet d'une offre publique d'achat ou d'échange acceptée par le Conseil d'administration, l'intégralité des BSA 2017 fera l'objet d'un vesting immédiat.

Les BSA 2017 dont le vesting est acquis pourront être exercés par leur titulaire, en une ou plusieurs fois, au plus tard le 29 mai 2027.

Tant qu'un titulaire sera administrateur de la Société, il devra se conformer aux dispositions du Règlement Intérieur[34] du Conseil d'administration, et plus particulièrement ses articles 3.6 (Participation au capital de la Société), 3.7 (Déontologie des opérations de Bourse) et 3.8 (Déclarations des opérations sur titres de la Société). A ce titre, il devra en particulier requérir auprès du teneur de compte-conservateur (Société Générale à la date du présent document de référence) de déposer les actions dont il sera devenu titulaire sur un compte ouvert au nominatif pur dans les livres du teneur de compte-conservateur.

Suite à la démission de Mme Karen Aiach en novembre 2018, 20 000 BSA 2017 sont devenus caducs.

6.2.2.3 **BSA 2018**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 28 mai 2018 a délégué au Conseil d'administration pour une durée de 18 mois la compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquelles les consultants présents ou futurs qui collaborent de manière habituelle avec la Société (les "**BSA 2018**"). Aucun des mandataires sociaux n'a bénéficié de BSA-2018.

Ainsi, le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à trois consultants collaborant de manière habituelle avec la Société, la souscription de (i) 36 000 pour Monsieur David Nikodem, (ii) 10 000 pour JPG Healthcare LLC et (iii) 80 000 pour ISLS Consulting.

L'ensemble de ces BSA 2018 ont été souscrits par ces trois bénéficiaires au mois de janvier 2019 moyennant le versement du prix de souscription de 0,48 euro par BSA 2018 correspondant à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018. Le prix d'exercice d'un BSA 2018 a été fixé à 6,067 euros par le Conseil d'administration par référence à la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2018 par le Conseil d'administration.

La juste valeur des BSA a été estimée par le cabinet PwC, à partir du modèle de Black & Scholes, avec les hypothèses suivantes : (i) valeur du sous-jacent au 14 décembre 2018 ; (ii) volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables ; et (iii) durée de vie économique de 6 ans (milieu de la période d'exercice). La juste valeur des BSA à la date d'attribution est estimée à 1,98€ par BSA.

L'exercice de BSA 2018 se réalisera par le paiement intégral par l'intéressé du prix d'exercice. Les actions ordinaires nouvelles émises à l'issue de l'exercice des BSA 2018 seront, dès leur création, entièrement assimilées aux actions existantes et soumises à toutes les dispositions statutaires applicables aux actions existantes de même catégorie.

Elles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice au cours duquel elles seront souscrites.

L'exercice des BSA 2018 par chaque bénéficiaire ne sera possible que selon les conditions suivantes :

- s'agissant de Monsieur David Nikodem, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) un tiers des BSA 2018 à compter du 1er septembre 2019 ; (ii) un tiers des BSA 2018 à compter du 1er septembre 2020 ; et (iii) le solde à compter du 1er septembre 2021 ;

[34] Le Règlement Intérieur de la Société est disponible en version électronique sur le site Internet d'Inventiva (www.inventivapharma.com).

- s'agissant de JPG Healthcare LLC, en totalité au 8 novembre 2019 ; et
- s'agissant de ISLS Consulting, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2019 ; (ii) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2020 ; et (iii) 26 666 à compter du 14 décembre 2021,

étant précisé que (a) dans chaque cas, le vesting des BSA 2018 sera définitivement caduc si le contrat de prestation de service entre la Société et le bénéficiaire, ou selon le cas la société pour lequel il agit, en question est résilié avant la survenance de la première date de vesting ou en cas de décès du bénéficiaire et (b) s'agissant des BSA 2018 attribués à Monsieur Nikodem, (x) si cette résiliation intervient à compter du 1er septembre 2019 à l'initiative de la Société et sans violation des termes du contrat par la société Sapidus, le vesting des BSA 2018 restant à vester s'élèvera à 1 000 BSA 2018 par mois complet d'exécution du contrat susvisé depuis la date du précédent vesting et (y) si cette résiliation intervient à compter du 1er septembre 2019 à l'initiative de la société Sapidus, aucun vesting mensuel n'interviendra entre le 1er septembre 2019 et la date de prise d'effet de la résiliation.

Par dérogation à ce qui précède, dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet d'une offre publique d'achat ou d'échange acceptée par le Conseil d'administration avant le 8 novembre 2019, l'intégralité des BSA 2018 fera l'objet d'un vesting immédiat.

Les BSA 2018 dont le vesting est acquis pourront être exercés par leur titulaire, en une ou plusieurs fois, au plus tard le 14 décembre 2028.

6.2.3 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE")

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Président de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour attribuer à titre gratuit des BSPCE au bénéfice des mandataires sociaux rémunérés de la Société soumis au régime fiscal des salariés, ainsi qu'aux salariés de la Société (les "**BCE 2013-1**"). Ainsi, le 13 décembre 2013 et le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé d'attribuer respectivement 9 027 et 2 196 BCE 2013-1 au profit de bénéficiaires tous salariés de la Société.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée Générale du 31 mai 2016, chaque BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 donne désormais droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 58,50 euros et chaque BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euro, au prix de 67 euros.

Les salariés de la Société ont exercé :

- pour la période du 20 au 27 mars 2017, 5 579 BCE 2013-1 et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence ;
- pour la période du 5 au 20 janvier 2018, 1 803 BCE 2013-1 et 180 300 actions nouvelles ont été émises en conséquence ;
- pour la période du 5 au 20 janvier 2019, 274 BCE 2013-1 et 27 400 actions nouvelles ont été émises en conséquence.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté l'entreprise et 1 154 BCE 2013-1 ne sont donc plus exerçables car devenus caducs.

Par ailleurs une tranche des BCE 2013-1 était conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros pour l'exercice 2017. Cette condition de performance n'étant pas remplie, 2 455 BCE 2013-1 ont été annulés en 2017. Les autres tranches ne sont pas soumises à des conditions de performance.

Au 28 février 2019, le nombre de BSPCE attribués et en circulation s'élève à 88 unités.

6.2.4 Actions attribuées gratuitement ("AGA")

Les conditions d'attribution des actions gratuites décidées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 22 mars 2017, 18 avril 2017, 26 janvier 2018 et du 14 décembre 2018 sont exposées ci-après, étant précisé qu'aucun des intéressés ne détient plus de 10 % du capital social, qu'aucune attribution n'aura pour effet de faire détenir à l'un des intéressés plus de 10 % du capital social et qu'aucun mandataire social n'a bénéficié desdites attributions :

6.2.4.1 **AGA 2017-1**

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 92 300 actions[35] ("**AGA 2017-1**") à neuf (9) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux, qui n'avaient jamais bénéficié de BSPCE.

L'attribution gratuite des AGA 2017-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 18 avril 2019 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2017-1**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition des AGA 2017-1, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 18 avril 2020, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 923 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 923 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté la Société et 4 800 AGA 2017-1 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.4.2 **AGA 2017-2**

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 70 000 actions[36] ("**AGA 2017-2**") à six (6) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2017-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 18 avril 2018 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2017-2**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour

[35] Dont 10 000 AGA 2017-1 qui n'ont pas été attribuées et 2 400 annulées à la suite d'une sortie des effectifs.

[36] Dont 10 000 AGA 2017-2 qui n'ont pas été attribuées.

conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition des AGA 2017-2, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 18 avril 2019, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 700 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 700 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Le 18 avril 2018, la Période d'Acquisition des AGA 2017-2 est arrivée à son terme et 60 000 actions ont été émises en conséquence.

6.2.4.3 **AGA 2018-1**

Le Conseil d'administration du 26 janvier 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 10 000 actions ("**AGA 2018-1**") à un (1) salarié, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2018-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 26 janvier 2019 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-1**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès du titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, le bénéficiaire pourra demander ses actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, le bénéficiaire perdra ses droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, le bénéficiaire perdra ses droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement au bénéficiaire ne pourront être cédées avant le 26 janvier 2020, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 100 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 100 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Le 26 janvier 2019, la Période d'Acquisition des AGA 2018-1 est arrivée à son terme et 10 000 actions ont été émises en conséquence.

6.2.4.4 **AGA 2018-2**

Le Conseil d'administration du 26 janvier 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 65 700 actions ("**AGA 2018-2**") à six (6) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2018-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est à dire à compter du 26 janvier 2020 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-2**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 26 janvier 2021, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 657 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 657 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

6.2.4.5 **AGA 2018-3**

Le Conseil d'administration du 14 décembre 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 265 700 actions ("**AGA 2018-3**") à quatre-vingt-huit (88) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2018-3 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est à dire à compter du 14 décembre 2020 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-3**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 14 décembre 2021, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 2 657 euros, qui sera qui sera prélevé sur le poste de report à nouveau d'un montant de 2 657 euros.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Depuis leur émission, un salarié a quitté la Société et 800 AGA 2018-3 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.5 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés

Le détail des instruments financiers donnant accès au capital (BSA et BSPCE) attribués au cours de l'exercice 2018 aux dirigeants et mandataires sociaux figure à la section 3.5.2 "*Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2018*" du présent document de référence, en particulier dans le tableau 4 "*Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque mandataire social non dirigeant au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018*" et dans le tableau 8 "*Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants*".

Les informations concernant les instruments dilutifs sont également présentes à la note 10 "*Capitaux propres*" de l'annexe des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon le référentiel comptable IFRS, qui sont intégrés à la section 4.7 du présent document de référence.

Type de titres	**BCE 2013-1 (2013)**	**BCE 2013-1 (2015)**	**AGA 2017-1**	**AGA 2017-2**	**BSA 2017**	**AGA 2018-1**	**AGA 2018-2**	**AGA 2018-3**	**BSA 2018**	**TOTAL[1]**
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Administrateurs	Salarié	Salariés	Salariés	Consultants	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	25-nov-13	30-sept-16	30-sept-16	29-mai-17	30-sept-16	30-sept-16	28-mai-18	28-mai-18	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/5/2016	13-déc-13	25-mai-15	22-mars et 18 avril 17	22-mars et 18 avril 17	29-mai-17	26-janv-18	26-janv-18	14-déc-18	14-déc-18	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire									
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013[2]		162 300[3]		195 000	10 000	65 700	265 700	126 000	**2 326 000**
Nombre total attribué	**9 027**	**2 196**	**82 300**	**60 000**	**195 000**	**10 000**	**65 700**	**265 700**	**126 000**	**1 927 000**
Prix d'exercice du bon	58,50 euros[4]	67 euros[4]	N/A	N/A	6,675 euros	N/A	N/A	N/A	6,067 euros	
Date limite d'exercice/Date d'émission des AGA	31-déc-23	31-déc-23	18-avr-19	18-avr-18	29-mai-27	26-janv-19	26-janv-20	14-déc-20	14-déc-28	
Parité (post division de la valeur nominale des actions de la Société)	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 AGA 2017-1 pour 1 action	1 AGA 2017-2 pour 1 action	1 BSA 2017 pour 1 action	1 AGA 2018-1 pour 1 action	1 AGA 2018-2 pour 1 action	1 AGA 2018-3 pour 1 action	1 BSA 2018 pour 1 action	
Nombre de bons ou actions "vestés" à la date du présent document de référence	88[5]	0[5]	0	60 000	60 000	10 000	0	0	0	**138 800**
Conditions générales d'exercice	Note [6]	Note [6]	Cf 6.2.3.1	Cf 6.2.3.2	Cf 6.2.1.2	Cf 6.2.3.3	Cf 6.2.3.4	Cf 6.2.3.5	Cf 6.2.1.3	
Nombre d'actions souscrites ou, selon le cas, émises	621 000	144 600	0	60 000	0	10 000	0	0	0	**835 600**
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	4 800	0	20 000	0	0	800	0	**372 700**
Nombre de bons restants	**88**	**0**	N/A	N/A	**175 000**	N/A	N/A	N/A	**126 000**	**309 800**
Nombre d'actions pouvant être souscrites	**8 800 (post division)**	**0 (post division)**	**77 500**	**0**	**175 000**	**0**	**65 700**	**264 900**	**126 000**	**717 900**

(1) Exprimé en nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des bons ou du vesting des AGA.
(2) Dont 3 790 BCE 2013-1 non attribués.
(3) Dont 10 000 AGA 2017-1 et 10 000 AGA 2017-2 décidées en Conseil d'administration le 18 avril 2017 qui n'ont pas été attribuées.
(4) Montant pour la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.
(5) Sous réserve des cas de caducité, l'attribution définitive des BCE 2013-1 est subordonnée aux conditions de vesting suivantes :
- un vesting calendaire des bons soit pour (i) les BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 un vesting par tranches de 18,8% sur quatre ans et pour la première fois le 31 décembre 2014 et (ii) les BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 un vesting par tranches de (a) pour les bénéficiaires de catégorie 1, 37,6%, 18,8% et 18,8% sur trois ans et (b) pour les bénéficiaires de catégorie 2, 18,7% sur quatre ans et, dans chaque cas, pour la première fois le 31 décembre 2015 ;
- en complément du vesting calendaire ci-dessus, un vesting conditionnel pour le solde desdits BCE 2013-1 en fonction du chiffre d'affaires réalisé par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ; et
- un vesting accéléré de l'intégralité des BCE 2013-1 émis, à la discrétion du Conseil d'administration de la Société, s'il est informé que les actionnaires de la Société détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote de la Société ont accepté une offre, émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société.
(6) Sous réserve des cas de caducité, les BCE 2013-1 "vestés" pourront être exercés à l'initiative de chaque titulaire, en une seule fois, en cas de (i) conclusion d'un protocole d'accord par ou plusieurs actionnaires emportant cession de contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3, I du Code de commerce, par voie de cession d'actions de la Société ou de fusion par absorption de la Société, (ii) en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché règlementé ou non règlementé, français ou de l'Union européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, (a) dans les 10 jours suivant la fin d'une période de 30 jours calendaires débutant à la date de fixation du prix des actions de la Société, ou (b) pendant une période allant du 5 au 20 janvier (ces deux dates étant incluses) de chaque année calendaire à compter ou au cours de laquelle est intervenue la cotation. Par dérogation à ce qui précède, en cas de notification par la Société que des actionnaires de la Société, détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote, ont accepté une offre d'achat émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société, chaque titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

Ainsi, au 28 février 2019, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société en circulation, s'élève à 717 900 actions, soit une dilution maximale de 3,12% sur une base pleinement diluée.

6.2.6 Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua

Frédéric Cren et Pierre Broqua (les "**Actionnaires Fondateurs**") ont accepté de consentir, aux termes de contrats d'option d'achat (*call option agreements*) (chacun, un "**Contrat d'Option**" et ensemble, les "**Contrats d'Option**") (i) une option d'achat à BVF Partners L.P. portant sur 1 764 705 actions existantes de la Société avec un prix unitaire d'exercice de 8,5 € (l'"**Option d'Achat BVF**") et (ii) une option d'achat à Perceptive Advisors portant sur 235 294 actions existantes de la Société avec un prix unitaire d'exercice de 8,5 € (l'"**Option d'Achat Perceptive**" et ensemble avec l'Option d'Achat BVF, les "**Options d'Achat**").

Le 20 août 2018, les Actionnaires Fondateurs et BVF Partners L.P. ont conclu un avenant au Contrat d'Option relatif à l'Option d'Achat BVF. L'avenant a principalement modifié les stipulations suivantes du Contrat d'Option :

- la période d'exercice de l'Option d'Achat BVF, dont le terme initialement fixé au 16 février 2019 a été avancé au 17 septembre 2018 et prorogé pour une nouvelle période courant du 18 septembre 2018 jusqu'au 16 février 2020,
- au nombre d'actions objet de l'Option d'Achat BVF durant la période d'exercice allant du 18 septembre 2018 jusqu'au 16 février 2020, est passé de 1 764 705 actions à 1 250 000 actions, et
- au prix unitaire d'exercice de l'Option d'Achat BVF durant ladite période qui est passé de 8,5 € à 12 €.

A la date du présent document de référence, l'Option d'Achat Perceptive est arrivée à échéance et aucune des Options d'Achat n'a été exercée.

Modalités de l'Option d'Achat BVF

Selon les termes de l'Option d'Achat BVF, BVF Partners L.P. a la faculté mais non l'obligation d'acquérir auprès des Actionnaires Fondateurs, et les Actionnaires Fondateurs ont, conjointement et sans solidarité entre eux, l'obligation de céder à part égale à BVF Partners L.P., un nombre maximum d'actions égal à 1 250 000 actions. L'Option d'Achat BVF en circulation est exerçable au prix de 12 €, en une ou plusieurs fois, en tout ou partie et à tout moment jusqu'au 16 février 2020 (inclus).

Les Actionnaires Fondateurs se sont engagés, conjointement et sans solidarité entre eux, à détenir jusqu'au terme de l'Option d'Achat BVF, un nombre minimum d'actions équivalent au nombre d'actions soumis à l'Option d'Achat BVF. Les Bénéficiaires ne sont pas soumis à un engagement de conservation des titres acquis dans le cadre de l'Option d'Achat BVF. Les Actionnaires Fondateurs se sont chacun engagés à l'égard de BVF Partners L.P., à ne pas consentir à des tiers ayant conclu un engagement de souscription, une option d'achat similaire à l'Option d'Achat BVF pour un montant supérieur à 2 millions d'euros pendant toute la durée de l'Option d'Achat BVF. Les actions soumises au Contrat d'Option conclu avec BVF Partners L.P. ont été placées sur un compte séquestre ouvert auprès de Société Générale Securities Services.

Raison des Options d'Achat

Les Options d'Achat ont été octroyées par les Actionnaires Fondateurs aux Bénéficiaires en contrepartie (i) de l'accompagnement et du soutien indispensables apportés à la Société dans le cadre de la préparation et la réalisation de l'introduction en bourse par la signature anticipée d'engagements de souscription, (ii) du support apporté par les Bénéficiaires dans les interactions avec les investisseurs et (iii) de la création corrélative d'une dynamique d'intérêt pour la Société auprès d'autres investisseurs dès les premières étapes de l'introduction en bourse.

6.3 Principales dispositions statutaires

Les principales stipulations décrites ci-dessous sont issues des statuts de la Société tels qu'elle les a adoptés dans le cadre de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

6.3.1 Acte constitutif et statuts

6.3.1.1 Principales dispositions

Raison sociale et dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est "Inventiva".

Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Dijon, sous le numéro d'immatriculation 537 530 255.

Les actions de la Société sont cotées depuis le 15 février 2017 sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext Paris.

La Société est identifiée sous le numéro LEI (*Legal Entity Identifier*) 969500I9Y690B3FZW590.

Date de constitution et durée

La Société a été immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris le 27 octobre 2011. Depuis le transfert de son siège social le 27 août 2012, la Société est immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Dijon. La durée de la Société est fixée à 99 ans sauf prorogation ou dissolution anticipée.

Siège social, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France. Le numéro de téléphone du siège social est le + 33 (0) 3 80 44 75 00.

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration, régie notamment pas les dispositions du Livre II du Code de commerce.

Jusqu'à l'Assemblée Générale du 31 mai 2016 qui a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

6.3.1.2 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- la recherche et développement, la production, la distribution et la commercialisation, à des stades de développement différents, concernant tous produits notamment pharmaceutiques, cosmétiques et chimiques, y compris dans la santé animale ;
- la réalisation de toutes prestations d'étude, de conseil ou commerciales et, plus généralement, toutes prestations accessoires, similaires ou connexes à l'activité ci-avant, y compris la location de laboratoires ou de bureaux ;
- la participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport,

de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ;

et, plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, se rattachant directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe, de nature à favoriser son extension ou son développement.

6.3.1.3 **Membre du Conseil d'administration (articles 15 à 18 des statuts)**

Nomination / Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix (70) ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil d'Administration.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. II en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre d'administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

Organisation du conseil

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. II détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-cinq ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. II est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'Administration, 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.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un Vice-Président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Sur proposition du Président, le Conseil peut designer, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs Censeur(s), personne(s) physique(s) ou morale(s), choisies ou non parmi les actionnaires.

Le Conseil d'administration fixe la durée des fonctions des Censeurs, leurs attributions ainsi que, le cas échéant, les modalités de leur rémunération.

Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations, mais avec voix consultative seulement.

Délibérations du conseil

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de trois mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé. Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, à défaut, par le Vice-Président ou par tout autre administrateur désigné par le Conseil.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Pour le calcul du quorum et de la majorité, sont réputés présents, sauf disposition contraire de la loi, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par la réglementation en vigueur.

Un membre du Conseil d'administration peut donner, par écrit, mandat à un autre membre du Conseil d'administration de le représenter à une séance du Conseil.

Chaque membre du Conseil d'administration ne peut disposer au cours d'une même séance que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'entreprise, les délégués de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Pouvoirs du conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'Administration ou son Président lui soumet.

Le Conseil d'Administration peut, dans la limite d'un montant total qu'il fixe, autoriser le Directeur Général à donner des cautions, avals ou garanties au nom de la Société dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le Conseil d'administration peut également décider, avec faculté de délégation, l'émission d'obligations dans les conditions prévues par les articles L. 228-40 et suivants du Code de commerce, ainsi que toutes valeurs mobilières représentatives d'un droit de créance visées à l'article L. 228-36-A du Code de commerce et toutes valeurs mobilières

6.3.1.4 **Membre de la direction Générale (article 19 des statuts)**

Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Ce choix est valable jusqu'à décision contraire du Conseil d'administration prise aux mêmes conditions.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination.

Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-cinq (65) ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

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. II 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.

II représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur General mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer, pour la durée qu'il fixe, une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les Directeurs Généraux Délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-cinq (65) ans. Lorsqu'un Directeur Général Délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux Délégués. Les Directeurs Généraux Délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

6.3.1.5 Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 7, 10, 14 et 28 des statuts)

6.3.1.5.1 Forme des actions (extrait de l'article 10 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix du titulaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

6.3.1.5.2 Droits de vote (extrait des articles 14 et 28 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi ou les statuts en disposent autrement, chaque action confère à son propriétaire une voix aux Assemblées Générales d'actionnaires.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.3.1.5.3 Droit aux dividendes et aux profits (extrait de l'article 14 des statuts)

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

6.3.1.5.4 Délai de prescription des dividendes

Aux termes de l'article L. 1126-1 du Code général de la propriété des personnes publiques, les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'Etat.

6.3.1.5.5 Droit préférentiel de souscription

Aux termes de l'article 7 des statuts, les actions comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

6.3.1.6 Conditions de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires. Il n'existe aucune stipulation particulière régissant la modification des droits des actionnaires plus stricte que la loi.

6.3.1.7 Assemblées générales des actionnaires

6.3.1.7.1 Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)

Convocation (article 25 des statuts)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par le Commissaire aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice à la demande soit d'un ou plusieurs actionnaires réunissant le vingtième au moins du capital ou d'une association d'actionnaires répondant aux conditions fixées à l'article L.225-120 du Code de commerce soit, en cas d'urgence, de tout intéressé ou du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute Assemblée, de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des Assemblées Générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Réunion (article 25 des statuts)

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu indique dans l'avis de convocation.

Tout actionnaire peut participer, personnellement ou par mandataire, aux Assemblées sur justification de son identité et de la propriété de ses titres, selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'Assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute Assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO).

Le vote par correspondance s’exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Notamment, tout actionnaire pourra transmettre soit sous forme papier, soit, sur décision du Conseil d’administration publiée dans l’avis de réunion et/ou de convocation, par voie électronique, des formulaires de vote par correspondance avant les assemblées. Les formulaires de procuration pourront être transmis soit sous forme papier, soit par voie électronique, avant les Assemblées.

Si le Conseil d’administration décide au moment de la convocation de l’Assemblée de permettre la transmission des formulaires de vote ou de procuration par voie électronique, la signature électronique de ces formulaires peut résulter d’un procédé fiable d’identification de l’actionnaire, garantissant son lien avec le formulaire à distance auquel sa signature s’attache. Le vote ainsi exprimé avant l’Assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l’accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous. La procuration est toutefois révocable dans les mêmes formes que celles requises pour la désignation du mandataire. En cas de transfert de propriété de titres intervenant avant le deuxième jour ouvré précédant l’Assemblée à zéro heure, heure de Paris, la société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l’assemblée par ce moyen électronique.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'Entreprise, deux membres de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être invités à toutes les Assemblées Générales quels que soient la nature et l'ordre du jour de ces Assemblées. Dans le cas de résolutions dont l'adoption requiert l'unanimité des actionnaires, ils doivent être entendus par l'Assemblée s'ils en font la demande.

Ordre du jour (article 26 des statuts)

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

6.3.1.7.2 Pouvoir des assemblées générales (extrait de l'article 24 des statuts)

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts. Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

6.3.1.8 Franchissements de seuils statutaires (article 11 des statuts)

Toute personne agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir, directement ou indirectement par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, un nombre d'actions représentant 2 % du capital ou des droits de vote (calculé conformément aux dispositions des articles L. 233-7 et L. 233-9 du Code de commerce et aux dispositions du règlement général de l'Autorité des marchés financiers) de la Société, est tenue, au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, d'en informer la Société par lettre recommandée avec accusé de réception en précisant le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les dispositions législatives et règlementaires susvisées.

Cette déclaration devra être renouvelée dans les conditions prévues ci-dessus chaque fois qu'une nouvelle fraction de 2 % du capital ou des droits de vote sera franchie, à la hausse comme à la baisse.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions susvisées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les assemblées d'actionnaires, si à l'occasion d'une assemblée, le défaut de déclaration a été constaté et si un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble 5 % au moins du capital en font la demande lors de cette assemblée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

6.3.1.9 Identification des porteurs de valeurs mobilières (extrait de l'article 10 des statuts)

Les actions peuvent être inscrites au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues aux articles L. 228-1 et suivants du Code de commerce. L'intermédiaire est tenu de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui, dans les conditions législatives et réglementaires.

La Société est autorisée à demander à tout moment au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements prévus par la loi relatifs à l'identification des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux assemblées d'actionnaires.

6.3.1.10 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.

6.3.2 Documents accessibles au public

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France.

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, résolutions et 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.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com).

Le présent document de référence ne constitue pas le rapport annuel présenté à l'Assemblée Générale.

6.4 Personnes responsables

6.4.1 Attestation du responsable du document de référence

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que le rapport de gestion 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.

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

Le 12 avril 2019

Monsieur Frédéric Cren
Président-Directeur Général

6.4.2 Responsable de l'information financière

Monsieur Jean Volatier
Directeur administratif et financier
Adresse : 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France
Téléphone : +33 (0) 3 80 44 75 28
Email : Jean.volatier@inventivapharma.com

6.5 Commissaire aux comptes

KPMG SA
2, avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris La Défense Cedex
Représenté par Monsieur Jean Gatinaud

KPMG SA a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 28 mai 2018 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

KPMG SA est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

7. INFORMATIONS FINANCIERES EN NORMES FRANÇAISES ET RAPPORT SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

7.1 Informations financières en normes françaises

7.1.1 Présentation de l'activité et des résultats de la Société

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 seront soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale prévue au mois de mai 2019 ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

Le bilan actif fait apparaitre un actif net immobilisé de 6 235 751 euros au 31 décembre 2018 (6 879 799 euros au 31 décembre 2017).

Le bilan passif fait apparaitre un montant des capitaux propres s'élevant à 64 109 108 euros au 31 décembre 2018 (63 972 872 euros au 31 décembre 2017).

Le montant total des dettes de la Société s'élève à 13 444 126 euros au 31 décembre 2018 (9 014 612 euros au 31 décembre 2017).

Le total des produits d'exploitation s'élève pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 à 3 533 147 euros (7 411 833 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2017).

Le total des charges d'exploitation s'élève pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 à 37 471 012 euros (31 622 321 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2017).

Les charges d'exploitation se répartissent comme suit :

	2018	**2017**
Autres achats de matières premières et autres approvisionnement	(29 265)	(40 166)
Autres achats et charges externes	(26 459 618)	(20 990 580)
Impôts et taxes	(271 882)	(251 492)
Salaires et traitements	(6 760 781)	(6 357 485)
Charges sociales	(2 597 788)	(2 518 217)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(1 068 273)	(1 235 990)
Autres charges	(283 407)	(228 391)
TOTAL	(37 471 012)	(31 622 321)

Au 31 décembre 2018, l'impact de la comptabilisation des engagements de retraite dans les comptes annuels d'Inventiva est de 163 496 euros.

Le résultat opérationnel ressort à (-) 33 937 865 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 contre (-) 24 210 488 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Le résultat financier pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'est élevé à (-) 34 654 (231 384 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2017).

Les produits exceptionnels s'élèvent à 2 435 525 euros en 2018 (9 864 343 euros lors de l'exercice précédent), composés essentiellement de la quote-part de subvention d'investissement reprise au

compte de résultat et d'un produit exceptionnel issu du contrat APA signé avec les laboratoires Abbott. Ce produit vient compenser la charge exceptionnelle potentiellement dues en matière de taxe sur les salaires dans le cadre du contrôle fiscal des exercices 2013 à 2015.

Après prise en compte d'un crédit d'impôt recherche brut (d'un montant de 4 837 169 euros en 2018 contre 4 277 477 euros en 2017) et du crédit d'impôt compétitivité emploi (d'un montant de 123 510 euros en 2018 contre 140 766 euros en 2017), pour un total de crédit d'impôt s'élevant à 4 960 679 euros en 2018 (4 418 243 euros lors de l'exercice précédent), le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2018 se traduit par une perte de l'exercice de (-) 31 956 860 euros (contre une perte de 10 135 461 euros sur l'exercice clos au 31 décembre 2017).

Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et de l'endettement

La production vendue et le résultat opérationnel s'élèvent respectivement à 3 303 005 euros et (-) 33 937 865 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 (contre 6 520 816 euros et (-) 24 210 488 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2017). La production vendue résulte principalement de deux partenariats de recherche conclus par la Société.

Le premier a été signé avec AbbVie au démarrage d'Inventiva. Il se traduit pour l'exercice 2018 par un chiffre d'affaires de 847 500 euros (contre 2 410 797 euros en 2017). Les chiffres d'affaires 2018 et 2017 ne comprennent pas de paiement d'étape. Le chiffre d'affaires 2018 comprend la facturation des équivalents temps plein.

Le second partenariat a été signé en 2016 avec la société Boehringer Ingelheim. Il se traduit pour l'exercice 2018 par un chiffre d'affaires de 1 036 500 euros (contre 3 308 325 euros en 2017). Le chiffre d'affaires 2018 ne comprend pas de paiement d'étape, contrairement à l'exercice 2017 qui comprenait un paiement d'étape de 2 500 000 euros. Ce paiement est intervenu au cours du second semestre 2017. Le chiffre d'affaires 2018 résulte par conséquent intégralement de la facturation des équivalents temps plein.

La Société a également bénéficié en 2017 de 15 973 euros de subvention (ANR et Eurostars) contre 832 558 euros en 2017.

Le résultat exceptionnel atteint (-) 2 954 929 euros en 2018 (contre 9 090 214 euros en 2017). Jusqu'en 2017 Inventiva a perçu une subvention exceptionnelle des laboratoires Abbott qui représente un montant de 9.1 millions d'euros au bilan 2018. Cette subvention a pris fin en août 2017. Sur l'exercice 2018, les charges exceptionnelles comprennent des honoraires relatifs à divers projets de financement pour un montant de 2.2 millions d'euros. Une dotation aux provisions de nature exceptionnelle a également été enregistrée sur l'exercice 2018 pour un montant de 1.1 millions d'euros. Les produits exceptionnels comprennent le virement d'une quote-part de subvention d'investissement au compte de résultat pour un montant de 0.4 millions d'euros.

La subvention d'équipement reçue de 8 366 818 euros perçue à la création d'Inventiva continue d'être reprise au même rythme d'amortissement que les immobilisations subventionnées (432 743 euros en 2018 contre 512 178 euros lors de l'exercice précédent).

Sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 il n'y a pas d'impôt sur les bénéfices dû. Le crédit d'impôt recherche quant à lui est de 4 837 169 euros (contre 4 277 477 euros en 2017).

Le résultat de l'exercice s'établit à (-) 33 937 865 euros en 2017 (contre (-) 10 135 461 euros lors de l'exercice précédent).

Au 31 décembre 2018, le total de l'actif circulant s'élève à 73 845 381 euros dont un montant de trésorerie nette de 56 692 019 euros (respectivement 67 451 172 et 59 052 112 euros à la clôture de

l'exercice précédent). Les dettes s'élèvent à 13 444 126 euros au 31 décembre 2018 (9 014 612 euros à la clôture de l'exercice précédent).

7.1.2 Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

1. États financiers

1.1. Bilan

1.1.1. Actif

	31 décembre 2018			31 décembre 2017
En euros	**Brut**	**Amort / Provisions**	**Net**	**Net**
Concessions, brevets et droits similaires	2 141 657	992 593	1 149 064	1 313 785
Autres immobilisations incorporelles	1 503 517	1 110 007	393 510	492 302
Immobilisations incorporelles	**3 645 174**	**2 102 600**	**1 542 574**	**1 806 087**
Terrains	172 000	-	172 000	172 000
Constructions	3 407 045	1 346 052	2 060 993	2 263 252
Instal. Techniques, matériel et out. industriels	4 676 777	2 998 915	1 677 862	1 659 118
Autres immobilisations corporelles	1 081 013	773 737	307 276	354 831
Immobilisations en cours	43 102	-	43 102	66 970
Immobilisations corporelles	**9 379 938**	**5 118 704**	**4 261 233**	**4 516 171**
Immobilisations financières	473 467	41 523	**431 944**	557 542
ACTIF IMMOBILISE	**13 498 579**	**7 262 827**	**6 235 751**	**6 879 799**
Stocks	**-**	**-**	**-**	**-**
Clients et comptes rattachés	5 802	-	5 802	64 223
Fournisseurs débiteurs	59 736	-	59 736	70 736
Personnel	7 000	-	7 000	4 000
Etat, impôts sur les bénéfices	9 767 460	-	9 767 460	4 796 872
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	3 034 418	-	3 034 418	1 072 078
Autres créances	2 520 069	-	2 520 069	787 659
Avances et acomptes versés sur commandes	164 933	-	164 933	294 363
Valeur mobilières de placement	41 766 625	-	41 766 625	41 301 388
Disponibilités	14 925 394	-	14 925 394	17 750 724
Charges constatées d'avance	1 593 944	-	1 593 944	1 309 130
ACTIF CIRCULANT	**73 845 381**	**-**	**73 845 381**	**67 451 172**
Total Actif	**87 343 960**	**7 262 827**	**80 081 132**	**74 330 972**

1.1.2. Passif

En euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017**
Capital social ou individuel	222 573	164 445
Prime d'émission, de fusion, d'apport	77 564 256	45 095 946
Réserve légale	39 020	39 020
Report à nouveau	14 468 113	24 604 174
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	- 31 956 860	- 10 135 461
Subventions d'investissement	3 772 005	4 204 748
Capitaux propres	**64 109 108**	**63 972 872**
Provision pour risques	358 076	477 494
Provisions pour charges	2 169 823	865 994
Provisions pour risques et charges	**2 527 899**	**1 343 488**
Emprunts	219 933	364 301
Découverts et concours bancaires	4 911	3 111
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	**224 844**	**367 412**
Emprunts et dettes financières divers	**41 789**	156 942
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	**4 677 623**	**3 220 775**
Personnel	1 094 859	976 263
Organismes sociaux	1 052 204	937 166
Etat, impôts sur les bénéfices	-	-
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	554 959	*410 045*
Autres dettes fiscales et sociales	190 710	190 042
Dettes fiscales et sociales	**2 892 732**	**2 513 516**
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	14 065	-
Autres dettes	5 593 074	2 163 317
Produits constatés d'avance	-	592 650
DETTES	**13 444 126**	**9 014 612**
Total passif	**80 081 132**	**74 330 972**

1.2. Compte de résultat

En euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017**
PRODUITS		
Production vendue	3 303 005	6 520 816
Subvention d'exploitation	15 973	832 558
Autres produits	214 169	58 459
Total	**3 533 147**	**7 411 833**
Achat de mp & autres approv.	(29 265)	(40 166)
Autres achats et charges externes	(26 459 618)	(20 990 580)
Impôts, taxes et vers assim.	(271 882)	(251 492)
Salaires et traitements	(6 760 781)	(6 357 485)
Charges sociales	(2 597 788)	(2 518 217)
Amort. et provisions	(1 068 273)	(1 235 990)
Autres charges	(283 407)	(228 391)
Total	**(37 471 012)**	**(31 622 321)**
RESULTAT D'EXPLOITATION	**(33 937 865)**	**(24 210 488)**
Produits financiers	222 611	341 260
Charges financières	(257 265)	(109 877)
RESULTAT FINANCIER	**(34 654)**	**231 384**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(33 972 520)**	**(23 979 104)**
Produits exceptionnels	2 435 525	9 864 343
Charges exceptionnelles	(5 390 453)	(774 129)
RESULTAT EXCEPTIONNEL	**(2 954 928)**	**9 090 214**
Impôt sur les bénéfices	4 970 588	4 753 429
RESULTAT DE L'EXERCICE	**(31 956 860)**	**(10 135 461)**

2. Annexe aux états financiers

Inventiva S.A. ("Inventiva" ou la "Société") est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de maladies pour lesquelles le besoin médical est important dans les domaines de la fibrose, des maladies lysosomales et de l'oncologie.

La Société développe lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ("**NASH**"), une maladie pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. Inventiva évalue actuellement lanifibranor dans un essai clinique de Phase IIb pour le traitement de la NASH, et anticipe de publier les résultats au premier semestre 2020.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccaridose ("**MPS**"). La Société évalue actuellement odiparcil dans un essai clinique de Phase IIa pour le traitement des patients adultes souffrant de la MPS de type VI. La Société anticipe de présenter les résultats de cet essai au second semestre 2019, et s'ils sont positifs, de lancer en 2021 un essai clinique de Phase III pour le traitement de la MPS VI.

Par ailleurs, la Société comprend une équipe scientifique dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et informatique, pharmacocinétique et pharmacologie, dispose de sa propre chimiothèque et de ses propres laboratoires et équipements.

Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme de découverte spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique lui permettant d'identifier et de développer des composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications.

D'autres programmes précliniques sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ("AbbVie"), et en collaboration avec Boehringer Ingelheim International GmbH ("BI") pour le traitement de la fibrose idiopathique pulmonaire ("IPF"). AbbVie évalue actuellement ABBV-157 dans un essai clinique de Phase I, candidat médicament issu de la collaboration avec la Société pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis.

Inventiva est cotée sur le marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017.

2.1. Faits marquants

Introduction en bourse

En février 2017, la Société a réalisé avec succès son introduction en bourse sur Euronext Paris dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert ("OPO") et d'un Placement Global. Le nombre total d'actions offertes dans le cadre de son introduction en bourse s'élève à 5 706 577 actions ordinaires, représentant 36% du capital social, permettant à la Société de lever environ 48,5 millions d'euors par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension (357 122 actions) et exercice partiel de la clause de surallocation (55 357 actions).

Le montant, net des commissions bancaires de 2,6 millions d'euros, a été reçu pour partie le 16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation).

Le prix définitif de l'OPO a été établi à 8,50 euros par action.

Les négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris ont débuté le 15 février 2017.

Sur l'exercice 2017, la Société a supporté des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, à hauteur de 4,0 millions d'euros.

Avant l'exercice 2017, la Société avait commencé à supporter des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital pour un montant de 2,2 millions d'euros. Une partie de ces frais avait été différée et portée à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances pour un montant de 0,6 million d'euros. Ces coûts ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée.

Ces coûts de transaction ont entrainé les impacts suivants sur les états financiers de l'exercice 2017 :

- les coûts de transaction directement attribuables à l'augmentation de capital ont été présentés en déduction de la prime d'émission pour un montant de 3,9 millions d'euros.
- les autres coûts de transaction qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital (mais qui sont attribuables à l'introduction en bourse) ont été passés en charges non courantes pour un montant de 0,7 million d'euros.

Les montants ci-dessus comprennent les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, qui ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre le nombre d'actions émises dans le cadre de l'augmentation de capital par rapport au nombre d'actions existantes avant l'opération.

Placement privé

Le 17 avril 2018, Inventiva a procédé avec succès à une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires.

Les termes définitifs de cette augmentation de capital arrêtés lors du Conseil d'Administration du 12 mars 2018 ont fixé l'émission de 5 572 500 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros (0,01 euros de valeur nominale majorée d'une prime d'émission de 6,36 euros par action), permettant à la Société de lever 32,4 millions d'euros (produit net des coûts de transaction).

Le règlement-livraison des actions nouvelles pour un montant brut de 35,5 millions d'euros ainsi que leur admission aux négociations sur Euronext Paris a eu lieu le 17 avril 2018.

Dans le cadre de cette augmentation de capital, la Société a supporté sur le premier semestre 2018 des coûts de transaction à hauteur de 3,1 millions d'euros comprenant la rémunération des intermédiaires financiers ainsi que les frais juridiques et administratifs. L'ensemble de ces coûts est présenté en déduction de la prime d'émission en capitaux propres.

Partenariat de recherche avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie afin de préciser les conditions dans lesquelles la Société réalisera, de temps en temps et ce pendant toute la durée du contrat, des prestations de services pour le compte d'AbbVie en application de demandes de prestation ad hoc conclues entre les parties et précisant les travaux de recherche devant être réalisés par la Société.

Le Master Research Services Agreement (« MRSA ») et l'APA ont été signés de manière concomitante.

Cependant,

- ils font l'objet de deux contrats distincts,
- ils ont été signés avec deux contreparties juridiquement distinctes (Abbott et Abbvie),
- le MRSA a été conclu à des conditions de marché.

En conséquence, l'APA et le MRSA n'ont pas été considérés comme une transaction unique, mais ont fait l'objet d'un traitement comptable distinct.

En contrepartie, de la fourniture de prestations de services par la Société en application du contrat cadre et des différentes demandes de prestation ad hoc (ensemble, la « Collaboration AbbVie »), AbbVie s'est engagée à verser à la Société des honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustables annuellement en fonction de l'inflation, ainsi que tout autre montant additionnel pouvant être spécifié dans chaque demande de prestation de services ad hoc.

La collaboration AbbVie a été signée pour une durée initiale de cinq ans. Après avoir été prolongée d'une année supplémentaire en août 2017 en ce qui concerne le programme RORγ et d'une année supplémentaire en mars 2018 en ce qui concerne un programme différent, la collaboration AbbVie prendra fin en mars 2019.

Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Dans le cadre du partenariat, la Société et AbbVie ont conclu diverses demandes de prestations portant sur plusieurs programmes de recherche dont le projet RORγ. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet RORγ que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes.

Sur l'exercice clos le 31 décembre 2018, la collaboration Abbvie a généré 0,9 million d'euros de chiffre d'affaires et représente 25,6% du chiffre d'affaires de la Société, contre 2,4 millions d'euros de chiffre d'affaires et 36,9% du chiffre d'affaires sur l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Partenariat de recherche et développement avec BI

La Société a conclu en mai 2016 un accord de recherche et de licence, le Research Collaboration And Licence Agreement (l'« Accord BI ») avec Boehringer Ingelheim International Gmbh (« BI »). Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de la FPI (Fibrose Pulmonaire Idiopathique), maladie fibrotique chronique qui se caractérise par un déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques.

Selon les termes de ce partenariat, Inventiva sera en charge de la validation d'une nouvelle cible prometteuse non divulguée pour développer une approche innovante dans le traitement de la FPI. Les phases du programme de recherche d'un candidat médicament seront menées conjointement par les équipes d'Inventiva et de BI, ce dernier étant seul responsable des phases de développement préclinique et clinique et de la phase de commercialisation.

En contrepartie des prestations de recherche réalisées, le contrat prévoit notamment la rémunération suivante :

- Paiement initial de 0,5 million d'euros reçu en mai 2016,
- Paiements trimestriels correspondant à la rémunération des chercheurs mis à la disposition du programme, en fonction du nombre d'équivalent temps pleins (« ETP »),
- Paiements en cas d'exercice par BI d'options de prolongation du contrat,
- Paiements en cas d'atteinte de jalons techniques et commerciaux, représentant la part la plus significative des revenus potentiels futurs liés à ce contrat.

Boehringer Ingelheim a exercé au mois de septembre 2017 son option pour développer conjointement de nouveaux traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible et les données générées au cours du programme confirment un potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été

sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a également déclenché le versement d'un premier paiement d'étape de 2,5 millions d'euros à Inventiva.

Sur l'exercice 2017, le chiffre d'affaires de 1,3 million d'euros réalisé avec BI comprend les montants suivants:

- Rémunération des ETP : 0,8 million d'euros de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.
- Paiement d'étape : l'exercice de l'option faisant suite à la validation d'une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose a déclenché le versement d'un paiement de 2,5 millions d'euros sur le second semestre 2017 dont 0,5 million d'euros ont été comptabilisés en chiffre d'affaires sur l'exercice 2017 en fonction de l'état d'avancement de l'accord BI.

Sur l'exercice 2018, le chiffre d'affaires de 1,0 million d'euros réalisés avec BI comprend les montants suivants :

- Rémunération des ETP : 1,0 million d'euros de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.

L'Accord BI représente respectivement 31,3% et 50,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017.

Plans d'attribution d'actions gratuites (« AGA »)

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 82 300 actions gratuites (les « AGA 2017-1 »), dont 2 400 ont été annulées depuis l'attribution ;
- 60 000 actions gratuites (les « AGA 2017-2 »).

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1 ;
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2 ;
- Une période de conservation d'un an ;
- Une condition de presence ;
- Aucune condition de performance.

Le 26 janvier 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de deux plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 10 000 actions gratuites (les « AGA 2018-1 »), totalement exercées à la date d'approbation des présents états financiers ;
- 65 700 actions gratuites (les « AGA 2018-2 »).

Les plans ont les mêmes caractéristiques que ceux attribués par le Conseil d'administration du 18 Avril 2017 :

- une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2018-1 ;
- une période d'acquisition de 2 ans pour les AGA 2018-2 ;
- une période de conservation d'un an ;

- une condition de presence;
- aucune condition de performance.

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution d'un troisième plan d'émissions de 265 700 actions gratuites à 88 salariés de la Société.
Le plan a les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de 2 ans ;
- Une période de conservation d'un an ;
- Une condition de présence ;
- Aucune condition de performance.

Plans de bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

Le 29 mai 2017, le Conseil d'Administration de la Société a attribué 195 000 BSA (les "BSA 2017") à des membres du Conseil d'Administration, dont 20 000 devenus caducs suite au départ d'un des membres du Conseil d'Administration. Les BSA 2017 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.

Les BSA 2017 sont exerçables au plus tard le 29 mai 2027 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 6,675 euros. Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé d'attribuer 126 000 bons de souscriptions d'actions à des prestataires de services de la Société ou à leurs associés :

- 36 000 BSA au profit de M. David Nikodem, en sa qualité d'associé de la société Sapidus Consulting Group LLC ;
- 10 000 BSA au profit de JPG Healthcare LLC ;
- 80 000 BSA au profit ISLS Consulting, société détenue par M. Jean-Louis Junien, administrateur de la Société.

Les BSA 2018 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan concerne 3 bénéficiaires, pour deux d'entre eux, il se décompose en 3 tranches avec des périodes d'acquisition entre 1 et 3 ans. A compter du vesting, l'exercice des BSA est possible jusqu'au 14 décembre 2028.

Contrôle fiscal

Les conclusions du contrôle fiscal portant sur la période 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 ont été reçues par la Société. Inventiva contestant ces conclusions, des discussions avec l'administration fiscale ont eu lieu tout au long de l'exercice 2018 et continuent à la date d'approbation des presents états financiers. La description des contrôles et de leur incidence est disponible au paragraphe 2.4.11 "*Provisions pour risques et charges*".

2.2. Règles et méthodes comptables

Les comptes annuels ont été arrêtés conformément aux dispositions du règlement 2014-03 de l'Autorité des Normes Comptables homologué par arrêté ministériel du 8 septembre 2014 relatif au Plan Comptable Général.

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité d'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels prévues par le plan comptable général en vigueur et la législation française.

La méthode de base pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques. Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

2.2.1. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant la durée de vie estimée d'utilisation des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire.

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

2.2.2. Immobilisations incorporelles

Les frais de recherche sont comptabilisés en charge d’exploitation.

Les frais de développement sont comptabilités en immobilisations incorporelles si l’ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- Faisabilité technique nécessaire à l’achèvement du projet de développement
- Intention d’achever le programme et le mettre en service
- Capacité à commercialiser le produit
- Capacité à générer des avantages économiques futurs
- Disponibilité des ressources techniques, financières et autres pour achever le programme
- Evaluation fiable des dépenses de développement

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, Inventiva considère que les 6 critères édictés ci-dessus ne seront remplis qu’à partir de l’obtention de l’Autorisation de mise sur le marché.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l’acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d’utilisation
- De la bibliothèque de composés acquise dans le cadre de l’APA, ainsi que de l’ensemble des composés chimiques acquis ensuite, faisant l'objet d'un amortissement sur 13 ans correspondant à leur durée d’utilisation estimée.

2.2.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières concernent :

- Un compte à terme remis en nantissement, consenti auprès d'une banque et venant en contrepartie d'un emprunt.
- Les actions auto-détenues suite à la mise en place en 2017 d'un contrat de liquidités. Une dépréciation des titres est appliquée lorsque la valeur d'acquisition des titres est supérieure au cours de bourse de la clôture de l'exercice.

2.2.4. Créances clients et comptes rattachés

Ces créances sont valorisées à la valeur nominale.

2.2.5. Disponibilités

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal (comptes courants bancaires).

2.2.6. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont valorisées à leur coût historique. Pour la détermination du résultat dégagé à l'occasion de la cession des valeurs mobilières de placement, les titres les plus anciens sont réputés vendus les premiers, selon la méthode Peps du « premier entré/ premier sorti ».

Lorsque la valeur de marché à la date de la clôture est inférieure à la valeur brute, une provision est comptabilisée pour le montant de la différence.

2.2.7. Charges Constatées d'Avances

Certains consommables de laboratoires (bio-réactifs, protéines, cellules, réactifs chimiques…) non utilisés à la date de clôture sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance.

Les charges constatées d'avance comprennent également des frais de maintenance informatique, des frais d'annuité de brevets et des cotisations d'assurance.

2.2.8. Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

2.2.9. Option de souscription d'actions et attribution d'actions gratuites

La Société a mis en place, pour certains de ses salariés, des plans d'options de souscription d'actions ou d'attributions gratuites d'actions.

Lors de la levée d'option de souscription d'actions par les bénéficiaires, des actions nouvelles sont émises et suivent le traitement d'une augmentation de capital classique. La prime d'émission est égale à la différence entre le prix de souscription payé par le salarié el le montant de l'augmentation du poste capital.

Lors de l'attribution des actions gratuites aux bénéficiaires, des actions nouvelles peuvent être créées et suivent le traitement d'une augmentation de capital par incorporation de réserves. Le montant du nominal de l'action est porté en augmentation du poste capital. Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie.

2.2.10. Emprunts bancaires

Les emprunts sont enregistrés à leur valeur nominale. Les emprunts portant intérêt sont comptabilisés au passif pour leur valeur de remboursement.

2.2.11. Fournisseurs

Les dettes sont enregistrées à leur valeur nominale.

2.2.12. Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires

Accords de collaboration et licences

A ce jour, le chiffre d'affaires d'Inventiva correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de R&D conclus avec les sociétés pharmaceutiques AbbVie et Boehringer Ingelheim (cf paragraphe 2.1 « Faits Marquants »). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, tels que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement pré-définis, des paiements forfaitaires de financement de frais de R&D et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature des contrats, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la signature des contrats, lorsque les deux conditions cumulatives suivantes sont remplies : les montants sont non remboursables et la société n'a pas d'engagement de développement futur. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication d'Inventiva dans les développements futurs, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques.

Les paiements d'étape représentent des montants reçus de partenaires au sein de ces accords de collaboration. Leur perception dépend de la réalisation de certains objectifs scientifiques, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à leur règlement par le tiers devant être levées par Inventiva. Les faits générateurs peuvent être des résultats scientifiques obtenus par la société ou par le partenaire ou encore des approbations règlementaires ou la commercialisation de produits issus des travaux de développement réalisés dans le cadre de l'accord.

Les revenus liés au financement des frais de R&D, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés au fur et à mesure de l'enregistrement des dépenses.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit d'Inventiva à un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties. Ils sont comptabilisés selon la méthode de la comptabilité d'engagement selon les termes de l'accord de collaboration lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiables et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée.

Ventes de produits et services

Les revenus provenant de la vente de produits et de services sont comptabilisés lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur. Inventiva comptabilise en chiffre d'affaires également les revenus des prestations de services de recherches lorsque ces services sont rendus ou en fonction du temps passé ou de façon proportionnelle à la durée du contrat en cas de paiement d'un montant fixe.

Facturation des loyers et charges locatives

Les revenus relatifs aux baux contractés par Inventiva sont facturés mensuellement et sont le reflet des échéanciers prévus aux contrats.

2.2.13. Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par Inventiva antérieurement au changement de réglementation. Elle sous-traite une partie importante de ses activités de R&D à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes corroborées par des analyses internes.

2.2.14. Subvention d'investissement

La subvention d'investissement est étalée comptablement sur plusieurs exercices. Fiscalement elle a été imposée en 2012. Elle est amortie au même rythme que les immobilisations subventionnées conformément à ce que prévoit le PCG.

2.2.15. Provision pour risques et charges

Indemnité de départ à la retraite :

Les engagements de départ en retraite sont calculés par des actuaires indépendants conformément aux dispositions de la convention collective Nationale de l'industrie Pharmaceutique, et à la recommandation du CNC du 1er avril 2003. La méthode utilisée est celle des unités de crédit projetées : elle prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles, la probabilité de durée de service future du salarié, le niveau de rémunération future, l'espérance de vie et la rotation du personnel. L'obligation est actualisée en utilisant un taux d'actualisation approprié.

Les indemnités de départ en retraite ont été comptabilisées pour la première fois en 2015.

Les principales hypothèses retenues pour le calcul sont les suivantes :

- Les rémunérations futures calculées à partir des rémunérations actuelles en intégrant une réévaluation annuelle de 2% (y compris inflation) ;
- Actualisation au taux de 1.60 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;
- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche d'âge ;
- Table de mortalité utilisée : TGH/TGF05

Autres provisions :

Les provisions pour risques et charges sont évaluées de manière à couvrir les litiges, contentieux, et risques, liés au cours normal des opérations de la Société, susceptibles d'entraîner une sortie probable de ressources.

Ainsi des provisions ont été constituées pour tous les risques significatifs que la situation ou les événements connus au 31 décembre 2018 rendaient probables.

2.2.16. Ecart de conversion

Suite au changement de règlementation comptable applicable aux comptes statutaires à partir du 01/01/2017 (application du règlement ANC n° 2015-05), en l'absence de couverture, les écarts de conversion sont comptabilisés en résultat opérationnel et non plus en résultat financier.

2.3. Autres informations

2.3.1. Ouverture du capital social

Le capital social a été ouvert aux salariées et aux administrateurs. Les options de souscription d'actions concernent :

- des Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE") attribués aux salariés de la Société en 2013 et 2015.
- des Bons de Souscription d'Actions ("BSA") attribués aux administrateurs de la Société, dont le prix de souscription a été fixé à 0,534 euros.
- des BSA attribués à des prestataires de services de la Société ou à leurs associés, dont le prix de souscription a été fixé à 0,48 euros.

L'évolution des plans sur la période est décrite dans les paragraphes ci-après.

Mouvements des BSPCE (en nombre d'actions pouvant être émises en cas de levée d'option)

BSPCE	**Date octroi**	**Prix d'exercice**	**En cours 31 décembre 2017**	**Créés**	**Exercés**	**Perdus**	**En cours 31 décembre 2018**	Nb d'actions exerçables
BSPCE Plan 2013	13/12/2013	0,59	161 800	-	(148 400)	-	13 400	13 400
BSPCE Plan 2015	25/05/2015	0,67	54 700	-	(31 900)	-	22 800	22 800
TOTAL			**216 500**	**-**	**(180 300)**	**-**	**36 200**	**36 200**

Au cours de l'exercice 2018, la variation des BSPCE se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 1803 BSPCE par les salariés de la Société dans la période du 5 au 20 janvier 2018. En conséquence 180 300 actions nouvelles ont été émises.

Au 31 décembre 2018, les BSPCE en cours sont au nombre de 362, la parité étant de 1 BSPCE pour 100 actions. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSPCE a été fixé à :

- 0,59 euros, dont 0,575 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013
- 0,67 euros, dont 0,66 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

Aucun nouveau plan de BSPCE n'a été mis en place en 2018.

Mouvements des BSA (en nombre d'action exerçables en cas de levée d'option)

BSA	**Date octroi**	**Prix d'exercice**	**En cours 31 décembre 2017**	**Créés**	**Exercés**	**Perdus**	**En cours 31 décembre 2018**	Nb d'actions exerçables
BSA Plan 2017	29/05/2017	6,67	195 000	-	-	(20 000)	175 000	175 000
BSA Plan 2018-1	14/12/2018	6,07	-	46 000	-	-	46 000	46 000
BSA Plan 2018-2	14/12/2018	6,07	-	80 000	-	-	80 000	80 000
TOTAL			**195 000**	**126 000**	**-**	**(20 000)**	**301 000**	**301 000**

Au 1er janvier 2018, un plan de BSA est en cours : BSA-2017.

Au cours de l'exercice 2018, la variation des BSA se décompose de la manière suivante :

- L'annulation de 20 000 BSA-2017 attribués à un des mandataires sociaux et devenus caducs suite à son départ.
- L'émission de 126 000 BSA nouveaux BSA 2018 attribués à trois prestataires externes de la Société (cf paragraphe 2.1 « Faits marquants »)

Au 31 décembre 2018, les BSA en cours sont au nombre de 301 000, la parité étant de 1 BSA pour 1 action. Les BSA relatifs au plan 2017 sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date. Les BSA relatifs au plan 2018-1 et 2018-2 sont exerçables au plus tard le 14 décembre 2028 et perdront toute validité après cette date.

Le prix de souscription des BSA a été fixé à :

- 0.53 euros pour les BSA attribués en 2017 ;
- 0.48 euros pour les BSA attribués en 2018.

Le prix d'exercice des BSA a été fixé à :

- 6.67 euros pour les BSA attribués en 2017, dont 6.66 euros de prime d'émission ;
- 6.07 euros pour les BSA attribués en 2018, dont 6.06 euros de prime d'émission.

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Aucun BSA n'a été exercé sur l'exercice 2018.

Mouvements des plan d'AGA (en nombre d'action pouvant être émises)

AGA	Date octroi	Cours de réf date d'octroi	En cours 31 décembre 2017	Créés	Exercés	Perdus	En cours 31 décembre 2018	Nb d'actions potentielles
AGA Plan 2017 - 1	18/04/2017	7,35	79 900	-	-	(2 400)	77 500	77 500
AGA Plan 2017 - 2	18/04/2017	7,35	60 000	-	(60 000)	-	-	-
AGA Plan 2018 - 1	26/01/2019	5,76	-	10 000	-	-	10 000	10 000
AGA Plan 2018 - 2	26/01/2019	5,76	-	65 700	-	-	65 700	65 700
AGA Plan 2018 - 3	14/12/2018	6,28	-	265 700	-	-	265 700	265 700
TOTAL			**139 900**	**341 400**	**(60 000)**	**(2 400)**	**418 900**	**418 900**

Au 1er janvier 2018, deux plans d'AGA sont en cours : AGA 2017-1 et AGA 2017-2.

Au cours de l'exercice 2018, la variation des AGA s'explique par :

- La mise en place de 3 nouveaux plans d'un nombre total d'AGA de 341 400
- L'exercice de 60 000 AGA qui a donné lieu à une augmentation de capital de 600 euros par prélèvement sur le poste report à nouveau
- La perte de 2 400 AGA suite au départ d'un salarié

Le 26 janvier 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 10 000 actions gratuites (les « AGA 2018-1 »);
- 65 700 actions gratuites (les « AGA 2018-2 »).

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2018-2,
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2018-1,
- Une période de conservation d'un an,
- Une condition de présence,
- Aucune condition de performance.

Le 14 décembre 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 265 700 actions gratuites (les « AGA 2018-3 »);

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2018-3 ;
- Une période de conservation d'un an ;
- Une condition de présence ;
- Aucune condition de performance.

Une charge à payer relative à la contribution patronale de ces AGA a été enregistrée sur l'exercice 2018 pour un montant de 65,9 milliers d'euros, contre 103,8 milliers d'euros au titre de l'exercice 2017. En raison de son statut de PME communautaire la Société bénéficie d'une exonération d'une partie de la contribution.

Résultat de base par action et résultat dilué par action

Le résultat de base par action se calcule en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Sur les exercices 2018 et 2017, la Société enregistre une perte, le résultat dilué par action est donc identique au résultat de base par action. Les plans de paiement fondés sur des actions (BSA, BSPCE et AGA) ne sont pas inclus car leurs effets seraient anti-dilutifs.

2.3.2. Traitement des coûts de transaction liés à l'augmentation de capital d'avril 2018

Les coûts de transaction marginaux étant directement attribuables à une augmentation de capital, ils ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée. Leur montant se porte à 3,079 millions d'euros. (cf 2.4.9 tableau de variation des capitaux propres).

2.3.3. Crédit d'impôt compétitivité emploi

Au 31 décembre 2018, le CICE 2017 d'un montant de 140,7 milliers d'euros n'a pas encore été remboursé par l'administration fiscale. Pour 2018, il s'élève à 123,5 milliers d'euros. Ce crédit d'impôt concourt au financement de matériel de recherche. Dans le compte de résultat il figure au poste « Impôt sur les bénéfices ».

2.3.4. Crédit impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) 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.

L'évaluation du montant du Crédit d'Impôt Recherche est basée sur les dépenses internes et externes supportées par Inventiva pendant l'exercice. Seules les dépenses de recherche éligibles sont prises en compte dans le calcul de ce crédit d'impôt.

Inventiva bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assurée qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

Au 31 décembre 2018 le Crédit d'Impôt Recherche 2017, d'un montant de 4.23 millions d'euros n'avait pas été remboursé à société. L'administration a informé la société qu'elle poursuit ses travaux de contrôle. Inventiva demandera le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche 2018, d'un montant de 4,17 millions d'euros, courant 2019 au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur.

Au bilan, les créances 2017 et 2018 de CIR figurent au poste « Etat, impôts sur les bénéfices ».

Au compte de résultat, le CIR 2018 figure au poste « Impôt sur les bénéfices ».

2.3.5. Report en arrière des déficits fiscaux

Au 31 décembre 2018, les comptes sociaux présentent une créance inscrite à l'actif du bilan pour un montant de 333 milliers d'euros relative au report en arrière des déficits. Cette créance a été acquise au cours de l'exercice 2017. Elle pourra être utilisée pour le paiement de l'IS dû au titre des exercices clos au cours des cinq années suivant 2017. En cas de non imputation au terme d'un délai de 5 ans, Inventiva pourra demander le remboursement de cette créance.

2.3.6. Engagement hors bilan

Engagements reçus

Contrats de mise à disposition

- Contrat de mise à disposition Novolyse
  La Société s'est engagée, au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyze des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 19 octobre 2016 portant le loyer à 5 milliers d'euros mensuels à compter du 1er novembre 2017. Au 31 décembre2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 65 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 141 milliers d'euros.

- Contrat de mise à disposition Genoway
  La Société s'est engagée, via un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er juillet 2017 prolongeant sa durée jusqu'au 30 juin 2019. A compter du 1er décembre 2017 le loyer mensuel se porte à 15 milliers d'euros. Au 31 décembre 2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 181 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 92 milliers d'euros.

- Contrat de mise à disposition Synthecob
  La Société s'est engagée, via un contrat signé le 21 mars 2016, à mettre à disposition de la société Synthecob du matériel et des services pour une durée de 2 ans à compter du 1er avril 2016. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er janvier 2017 portant le loyer à 2,4 milliers d'euros mensuels jusqu'au 30 mars 2018, puis 2,5 milliers d'euros. A compter du 1er septembre 2018, le loyer mensuel passe à 2,7 milliers d'euros. Au 31 décembre 2018, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 30 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 64 milliers d'euros.

Engagements donnés

Nantissements de titres financiers

Au 31 décembre 2018, un nantissement de compte à terme, signé par la Société en 2015 dans le cadre de la conclusion d'un emprunt bancaire, est en cours :

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 254 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois le 7 juillet 2015 auprès de la Société Générale, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 milliers d'euros au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.

Par comparaison avec le 31 décembre 2017, le nantissement suivant a donc été levé au cours de l'exercice 2018 :

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 178 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50 % et à remboursement constant sur 60 mois le 11 mai 2015 auprès du CIC-Lyonnaise de Banque, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 135 milliers d'euros au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement.

2.3.7. Evènements post-clôture

Garantie donnée à l'administration fiscale

Le 1er février 2019, dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant à la fois le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 3,4 millions d'euros.

Dans le cadre de la mise en place de cette Garantie, un nantissement de trésorerie équivalent à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir par le groupe Abbott prévue dans l'Additionnal Agreement, soit 0,7 million d'euros, sera enregistré sur l'exercice 2019. Si à la date du 30 juin 2020, le contentieux objet de cette Garantie est toujours en cours ou s'il reste des sommes dues au titre des impositions contestées, la Société s'est engagée à consentir un nantissement supplémentaire à hauteur de 1 million d'euros.

Acquisition définitive de 10 000 AGA et exercice de 274 BSPCE 2013

Le 26 janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 228 BSPCE – plan 2015 et 46 BSPCE – plan 2013 pour un montant de 274 euros par émission de 27 400 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Le 26 janvier 2019, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2018-1 pour un montant de 100 euros par émission de 10 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 294 677 actions et le capital social à 222 946,77 euros.

Résultats de l'étude FASST

Par le biais d'un communiqué de presse paru le 18 février 2019, la Société a porté à la connaissance du marché la décision d'arrêter les développements futurs dans le traitement de la sclérodermie systémique (« SSc »). L'étude clinique FASST n'a pas atteint son critère d'évaluation principal.

2.3.8. Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées à l'équipe dirigeante d'Inventiva et aux mandataires sociaux, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros) :

	31-déc-18	31-déc-17
Rémunération brute	944 364	852 000
Avantages en nature	45 672	42 000
Charge à payer IFC	40 720	52 000
Jetons de présence	200 000	185 000
Net total	**1 230 755**	**1 131 000**

Sur l'exercice 2018, ISLS Consulting, dont le Président Jean-Louis Junien est administrateur de la Société, a reçu 162 milliers d'euros, comparativement à 118 milliers d'euros sur l'exercice 2017, dans le cadre d'un contrat de conseil auprès de la Société. Le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration de la Société, a également décidé d'attribuer 80 000 BSA à ISLS Consulting.

2.3.9. Information relative à la gestion des risques financiers

De par ses activités, la Société est exposée à différentes natures de risques financiers : risque de change, risque de crédit et risque de liquidité.

Risque de change

De par son activité, la Société est exposée à un risque de change sur les achats effectués en devises étrangères. Les achats en devises sont principalement réalisés en US dollars, Livres Sterling et Francs Suisse.

Risque de crédit

Le risque de crédit découle de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions sur des clients.

Le risque de crédit de la Société est avant tout dû à ses créances clients. La Société a mis en place un suivi rigoureux de ses créances et de leur apurement.

Globalement la Société n'est pas exposée à une concentration de son risque compte tenu du niveau des créances clients à la fin de chaque exercice.

Risque de liquidité

L'objectif dans la gestion du risque de liquidité est de s'assurer que la Société dispose de suffisamment de liquidités et de ressources financières afin d'être en mesure de répondre à ses obligations présentes et futures.

La Société prépare des prévisions de trésorerie à court terme et des prévisions annuelles de cash-flow opérationnel dans le cadre de son processus budgétaire.

Une gestion prudente du risque de liquidité implique de conserver un niveau suffisant de liquidités, de disposer de ressources financières grâce à des facilités de crédit appropriées et d'être à même de dénouer ses positions sur le marché.

Les activités de la Société ont consommé un niveau élevé de trésorerie depuis sa création. Le développement de produits pharmaceutiques, incluant la réalisation d'essais cliniques, est coûteux, long et risqué, et la Société s'attend à ce que ses dépenses de recherche et développement augmentent de manière substantielle dans le cadre de ses activités en cours. Par conséquent, la Société aura besoin d'avoir recours à des de capitaux supplémentaires afin de poursuivre ses activités de développement clinique et éventuellement lancer des activités de commercialisation.

2.4. Notes relatives au bilan

2.4.1. Immobilisations

En euros	1 janvier 2018	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2018
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 539 507	105 668	-	3 645 175
Immobilisations incorporelles en cours	-	-		-
Immobilisations incorporelles brutes	**3 539 507**	**105 668**	**-**	**3 645 175**
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 239 706	-	-	3 239 706
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	167 339	-	-	167 339
Installations techniques, matériel et outillage	4 267 492	410 271	985	4 676 778
Installations générales, agencements, aménagements	441 384	-	-	441 384
Matériel de bureau, informatique, mobilier	581 877	57 752	-	639 629
Immobilisations corporelles en cours	66 970	53 038	76 906	43 102
Immobilisations corporelles brutes	**8 936 768**	**521 061**	**77 891**	**8 936 768**
Avances et acomptes	-		-	-
Participations évaluées selon la méthode de mise en équivalence	-		-	-
Autres participations	-		-	-
Créances rattachées à des participations	-		-	-
Autres titres immobilisés	-		-	-
Prêts	-		-	-
Autres immobilisations financières	237 032	7 950	137 032	107 950
Autres immobilisations financières (actions autodétenues)	391 833	281 096	307 413	365 517
Immobilisations financières brutes	**628 865**	**289 046**	**444 445**	**473 467**
TOTAL GENERAL	**13 105 139**	**915 775**	**522 335**	**13 498 579**

2.4.2. Amortissements

En euros	**1 janvier 2018**	**Dotations**	**Reprises**	**31 décembre 2018**
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	(1 733 420)	(369 181)	-	(2 102 600)
Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles	**(1 733 420)**	**(369 181)**	**-**	**(2 102 600)**
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	(1 089 173)	(191 935)	-	(1 281 108)
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	(54 620)	(10 323)	-	(64 943)
Installations techniques, matériel et outillage	(2 608 373)	(391 527)	986	(2 998 914)
Installations générales, agencements, aménagements	(344 070)	(31 327)	-	(375 397)
Matériel de transport	-	-	-	-
Matériel de bureau, informatique, mobilier	(324 362)	(73 980)	-	(398 342)
Emballages récupérables et divers	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles	**(4 420 599)**	**(699 092)**	**986**	**(5 118 705)**
TOTAL GENERAL	**(6 154 018)**	**(1 068 273)**	**986**	**(7 221 305)**

2.4.3. Immobilisations financières. Contrat de liquidité

	2018	**2017**
Compte espèces	31 085	103 155
Compte titres	334 432	288 678
Dépréciation sur compte titres	(41 523)	(71 324)
Total	**323 994**	**320 510**

Depuis le 22 février 2017, suite à son entrée sur le marché réglementé d'Euronext Paris, Inventiva a conclu un contrat de liquidité d'une durée de 3 ans avec le prestataire de service d'investissement ("PSI") Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie).

Le 19 janvier 2018, la Société a signé un nouveau contrat de liquidité avec la société Kepler Cheuvreux en remplacement du précédent contrat de liquidité conclu avec Oddo BHF, pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Dans le cadre de ce contrat, le PSI effectue, sans ingérence d'Inventiva, des achats et ventes d'actions propres de la Société afin de garantir leur liquidité sur le marché.

2.4.4. Créances et dettes

	31 décembre 2018		
Etat des créances	**Montant brut**	**1 an au plus**	**plus d'un an**
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	473 467		473 467
Clients douteux ou litigieux		-	-
Autres créances clients	5 802	5 802	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	7 000	-	7 000
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	-	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	9 767 460	9 434 127	333 333
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	3 034 418	3 034 418	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-
Autres créances	2 520 069	203 686	2 316 383
Débiteurs divers	164 933	164 933	-
Charges constatées d'avance	1 593 944	1 549 776	44 168
Créances	**17 567 093**	**14 392 742**	**3 174 351**
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

	31 décembre 2018			
Etat des dettes	**Montant brut**	**1 an au plus**	**plus d'un an**	**plus de 5 ans**
Emprunts obligataires convertibles	-	-	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-	-	-
Emprunts et dettes à 1 an maximum à l'origine	-	-	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	219 933	146 136	73 797	-
Emprunts et dettes financières divers	41 789	-	41 789	-
Fournisseurs et comptes rattachés	4 677 623	4 677 623	-	-
Personnel et comptes rattachés	1 094 859	1 094 859	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 052 204	1 052 204	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	-	-		-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	554 959	554 959	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	190 710	190 710	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	14 065	14 065	-	-
Groupe et associés	-	-	-	-
Autres dettes	5 593 074	5 593 074	-	-
Dette représentative de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	-	-	-	-
Dettes	**13 439 215**	**13 323 629**	**115 586**	**-**
Emprunts souscrits en cours d'exercice	-			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	144 369			
Emprunts et dettes contractés auprès d'associés	-			

2.4.5. Détail des Valeurs mobilières de placement

En 2018, les placements ont évolué de la manière suivante :

Nature produit	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
Comptes à termes	36 256 563	22 016 625	(16 506 563)	41 766 625
OPCVM	5 044 825	-	(5 044 825)	-
	41 301 388	**22 016 625**	**(21 551 388)**	**41 766 625**

2.4.6. Détail des produits à recevoir

En euros	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Clients - Factures à émettre	-	-
Clients et comptes rattachés	**-**	**-**
Charges sociales	-	2 272
Fournisseurs - avoirs à recevoir	9 430	47 251
Autres créances	**9 430**	**49 523**
Divers - Produits à recevoir	**1 932 437**	**-**
Intérêts courus à recevoir	37 208	22 274
Banques, établissements financiers	**37 208**	**22 274**
Produits à recevoir	**1 979 075**	**71 797**

2.4.7. Détail des charges à payer

En euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017**
Fournisseurs - Factures à recevoir	736 495	431 358
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	**736 495**	**431 358**
Fournisseurs d'immobilisation - Factures à recevoir	14 065	-
Dettes sur immobilisations	**14 065**	**-**
Provision congés payés	470 750	450 349
Provision repos mensuel	5 542	8 573
Provision bonus	526 066	411 871
Dette sur intéressement	54 775	105 470
Personnel - salaires à payer	37 726	-
Provision charges congés payés	207 648	191 984
Provision charges repos mensuel	2 444	3 655
Personnel - charges sur salaires à payer	318 548	300 573
Etat - charges à payer	171 970	166 178
Dettes fiscales et sociales	**1 795 468**	**1 638 653**
Avoirs à établir & RRR à accorder	-	2 400
Divers charges à payer	1 936 346	-
Charges à payer R&D	2 776 541	1 903 774
Charges à payer frais généraux	880 187	251 142
Autres dettes	**5 593 074**	**2 157 316**
Intérêts courus à payer	4 911	3 111
Intérêts courus sur disponibilités	**4 911**	**3 111**
Charges à payer	**8 144 014**	**4 230 437**

La variation du poste autres dettes s’explique par :

- des dépenses de R&D non encore facturées pour 873 milliers d’euros,
- l’impact de 1 936 milliers d’euros lié à l’enregistrement de l’avis de mise en recouvrement, pour la partie taxe sur les salaires, reçu dans le cadre du contrôle fiscal portant sur les exercices 2013 à 2015.
- Des honoraires à payer dans le cadre de divers projets de recherche de financement pour 629 milliers d’euros.

2.4.8. Détail des charges et produits constatés d'avance

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des consommables et frais de maintenance informatique, des frais d'annuité de brevets et des cotisations d'assurance afférents au premier trimestre 2019.

En euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017**
Charges constatées d'avance - exploitation	1 593 944	1 309 130
CCA d'exploitation	**1 593 944**	**1 309 130**

En euros	**31 décembre 2018**	**31 décembre 2017**
Produits constatés d'avance - exploitation	-	592 650
PCA d'exploitation	**-**	**592 650**
Produits constatés d'avance - exceptionnel	-	-
PCA exceptionnels	**-**	**-**
TOTAL PCA	**-**	**592 650**

Au bilan 2017, les produits constatés d'avances concernait un produit lié à un contrat client. Au 31 décembre 2018, aucun PCA n'a été constaté.

2.4.9. Tableau de variation des capitaux propres

En euros	**Montant début d'exercice**	**Augmentation**	**Diminution**	**Montant fin d'exercice**
Capital souscrit versé	164 445	58 128	-	222 573
Prime émission	44 991 815	35 547 484	(3 079 174)	77 460 125
Bon souscription actions	104 131	-	-	104 131
Résultat	(10 135 461)	(31 956 860)	10 135 461	(31 956 860)
Réserve légale	39 020	-	-	39 020
Report à nouveau	24 604 174	(10 135 461)	(600)	14 468 113
Subvention d'équipement reçue	8 366 818	-	-	8 366 818
Subvention inscrite au résultat	(4 162 070)	(432 743)	-	(4 594 813)
Capitaux propres	**63 972 872**	**(6 919 452)**	**7 055 687**	**64 109 107**

2.4.10. Composition du capital social

Le capital social est fixé à la somme de 223 milliers d'euros au 31 décembre 2018, divisé en 22 257 277 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

Les variations du capital social sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 sont présentées dans le tableau ci-dessous:

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 1er janvier 2017		**100 300**	**-**	**10 030 000**	**0,01**
14/02/2017	**A**	56 512	47 979 028	5 651 340	0,01
14/02/2017	**B**	-	(3 884 458)	-	-
16/03/2017	**C**	553	469 811	55 337	0,01
25/04/2017	**D**	5 579	328 434	557 900	0,01
25/04/2017	**E**	1 500	99 000	150 000	0,01
Solde au 31 décembre 2017		**164 444**	**44 991 815**	**16 444 577**	**0,01**
26/01/2018	**F**	1 803	106 384	180 300	0,01
17/04/2018	**G**	55 725	35 441 100	5 572 500	0,01
17/04/2018	**H**	-	(3 079 174)	-	-
18/07/2018	**I**	600	-	60 000	0,01
Solde au 31 décembre 2018		**222 572**	**77 460 125**	**22 257 377**	**0,01**

	Nature des opérations
A	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - IPO Euronext Paris
B	Frais de transaction liés à l'introduction en bourse
C	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice partiel de l'option de surallocation
D	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 5 579 BSPCE par certains salariés
E	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 150 000 BSA par Isls Consulting
F	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 1803 BSPCE par certains salariés
G	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé
H	Frais de transaction liés au placement privé
I	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 60 000 AGA par certains salariés

Les principaux impacts sur le capital social au cours des périodes présentées sont liés à un placement privé sur l'exercice 2018 et à l'introduction de la Société sur le marché Euronext Paris sur l'exercice 2017 (cf paragraphe 2.1 "Faits marquants").

Les mouvements liés aux BSPCE, BSA et AGA sont décrits au paragraphe 2.3.1 "Ouverture du capital social".

2.4.11. Provisions pour risques et charges

En euros	**1 janvier 2018**	**Augmentation**	**Diminution**	**31 décembre 2018**
Indemnité départ retraite	865 994	163 496	-	1 029 490
Provision pour impôt et taxes	477 494	1 140 333	119 418	1 498 409
Provisions R&C	**1 343 488**	**1 303 829**	**119 418**	**2 527 899**

Les provisions pour impôts et taxes enregistrées au 31 décembre 2018 et 2017 sont liées au contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet au cours des exercices 2016 et 2017 et portant sur la taxe sur les salaires et le Crédit impôt recherche (« CIR ») pour la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015.

- Taxe sur les salaires

A la suite du contrôle fiscal mentionné ci-dessus, des propositions de rectification portant sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) (« LFSA et FIS ») dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement (« APA ») ont été reçues par la Société et concernent les trois exercices contrôlés.

Malgré le recours hiérarchique et le recours auprès de l'interlocuteur départemental engagés, la Société a reçu le 17 août 2018 l'avis de mise en recouvrement (« AMR ») relatif à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

Il est précisé qu'aux termes d'un Additional Agreement modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA et FIS de 2012 à 2017, sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la « Garantie Abbott »).

A ce jour, la Société continue de contester cette rectification et a déposé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement le 17 octobre 2018.

Compte-tenu des réclamations en cours auprès de l'administration fiscale, d'une part, et des termes de l'Additional Agreement, d'autre part, le montant total du redressement ainsi que du risque fiscal sur les exercices non contrôlés pourrait ne pas être intégralement couvert par la Garantie Abbott. En conséquence, au 31 décembre 2018 :

- Suite à la réception de l'AMR et conformément à l'Additionnal Agreement, une charge à payer ainsi qu'un produit à recevoir sont comptabilisés pour un montant de 1,9 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, objets du contrôle et couverts par la Garantie Abbott.

- une provision est enregistrée pour un montant de 1,1 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 (qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle par l'administration fiscale).

L'impact au compte de résultat sur l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élève à 1,1 million d'euros.

- Crédit impôt recherche (CIR)

A la suite du contrôle fiscal, la Société a reçu une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR sur les trois exercices contrôlés.

Malgré l'interlocution départementale engagée, la Société a reçu le 17 août 2018 un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

La Société a contesté l'exigibilité de la créance CIR et l'engagement de la procédure de mise en recouvrement pendant la durée de la procédure d'interlocution en cours par réclamation contentieuse le 29 août 2018. Cette réclamation a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019. Une décharge totale de l'imposition au titre du CIR a été demandée.

A ce jour, la Société reste dans l'attente d'une décision concernant les réclamations contentieuses.

Au 31 décembre 2018, compte tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estime le risque maximum lié au redressement fiscal portant sur le CIR à 0,4 million d'euros, intégralement provisionnés dans les comptes.

En conséquence, la provision a été ajustée au risque maximum estimé par la Société (0,4 million) et une reprise de 0,1 million d'euros a été comptabilisée sur l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant à la fois le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale (cf paragraphe 2.3.7 « Evènements post-clôture »), le 1er février 2019, sous la forme d'une caution bancaire à hauteur de 3,4 millions d'euros portant uniquement sur le principal.

- Provisions pour retraites

L’engagement lié aux indemnités de fin de carrière est déterminé sur la base des droits décrits dans la convention collective de l’industrie pharmaceutique (IDCC 176 / Brochure 3104). Ces droits sont exprimés en fonction de l’ancienneté du salarié dans la Société à la date de départ en retraite et de son salaire de fin de carrière. La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s’élève à 204 milliers d’euros sur l’exercice clos le 31 décembre 2018 contre 194 milliers d’euros sur l’exercice clos le 31 décembre 2017. Cette charge est réintégrée fiscalement.

2.4.12. Emprunts

En 2015, Inventiva a souscrit 3 emprunts :

- Un emprunt de 285,0 milliers d’euros à taux d’intérêt annuel fixe de 1,32%, et à remboursement constant sur 60 mois auprès du Crédit Agricole a été souscrit le 23 avril 2015. Le nantissement de cet emprunt a été levé en 2017.
- Un emprunt de 178,3 milliers d’euros à taux d’intérêt annuel fixe de 1,50% et à remboursement constant sur 60 mois auprès du CIC-Lyonnaise de banque a été souscrit le 11 mai 2015. Le nantissement de cet emprunt a été levé en 2018.
- Un emprunt de 254,0 milliers d’euros à taux d’intérêt annuel fixe de 0.90% et à remboursement constant sur 60 mois auprès de la Société Générale a été souscrit le 30 juin 2015.

			Remb. échus au cours de l'exercice			Capital restant dû à la clotûre de l'exercice			
Désignation	Capital restant dû au début de l'exercice	Emprunt souscrit au cours de l'exercice	Total	Capital	Intérêts	Total	à - 1 an	+ 1 à - 5 ans	à + 5 ans
CA 285 000 euros	135 341	-	58 933	57 494	1 439	77 847	58 257	19 590	-
CIC 178 300 euros	87 848	-	37 036	35 965	1 071	51 883	36 508	15 374	-
SG 254 000 euros	141 113	-	51 971	50 910	1 060	90 203	51 370	38 832	-
Autre dette	114 653	-	114 653	114 653	-	-	-	-	-
TOTAL	**478 954**	**-**	**262 593**	**259 022**	**3 571**	**219 933**	**146 136**	**73 797**	**-**

Aucun nouvel emprunt n'a été souscrit sur 2018.

La partie autre dette, correspondant à un contrat de garantie signé avec la Coface, a été remboursée intégralement au premier trimestre 2018.

2.5. Notes relatives au compte de résultat

2.5.1. Ventilation du montant net de chiffre d'affaires

La société a signé 3 principaux contrats qui se sont normalement poursuivis sur 2018 :

- Un premier contrat de partenariat dit « Master Research Service Agreement » signé avec la société Abbott en 2012
- Un second contrat de partenariat dit « contrat BI » signé avec la société Boehringer Ingelheim en 2016
- Un contrat de prestations de services signé avec la société Enyo en 2016

Les revenus de ces contrats sont présentés ci-après :

Ventilation chiffre d'affaires par marchés géographiques	**2018**	**2017**	**Variations**
US	847 500	2 410 797	- 1 563 297
UE	1 036 500	3 308 325	- 2 271 825
France	1 419 005	801 694	617 311
Reste du Monde	-	-	-
TOTAL	**3 303 005**	**6 520 816**	**- 3 217 811**

Ventilation chiffre d'affaires par nature	2018	2017	Variations
AbbVie	847 500	2 410 797	- 1 563 297
Boehringer Ingelheim (BI)	1 036 500	3 308 325	- 2 271 825
Enyo	1 131 201	154 381	976 820
Autres chiffre d'affaires lié à la recherche	3 504	379 040	- 375 536
Divers (dont locations)	284 300	268 273	16 027
TOTAL	**3 303 005**	**6 520 816**	**- 3 217 811**

La variation de chiffre d'affaires s'explique par :

- **AbbVie**. Jusqu'au 31 août 2017, Inventiva percevait 0.80 millions par trimestre. Sur 2018, le chiffre d'affaires avec AbbVie est principalement constitué par une refacturation de masse salariale pour 0,3 millions d'euros ainsi que de l'extourne du produit constaté d'avance enregistré au 31 décembre 2017
- **BI**. Sur 2017, exercice par BI d'une option de prolongation du contrat au-delà des phases 1 et 2 qui a déclenché un versement de 2,5 millions d'euros pris en compte en intégralité dans le chiffre d'affaires 2017. En 2018, le chiffre d'affaires concerne des paiements trimestriels correspondant à la rémunération des chercheurs mis à la disposition du programme, en fonction du nombre d'équivalent temps pleins (« ETP »)
- **Enyo**. Contrat de prestation de service comprenant deux phases. La seconde phase a démarré en avril 2018. Inventiva a perçu une rémunération au titre de la masse salariale refacturée pour 1,0 millions d'euros.
- **Autres chiffre d'affaires lié à la recherche**. La fin d'un contrat de service avec Galapagos explique la diminution du chiffre d'affaires sur cette ligne.

2.5.2. Charges et produits exceptionnels

Nature des charges	31 décembre 2018	31 décembre 2017	Variation
Honoraires projet de financement	2 221 271	677 910	1 543 361
Pénalités - amendes	51	900	- 849
Valeur nette comptable des actifs cédés	-	29 114	- 29 114
Malis sur contrat liquidités	96 362	26 205	70 157
Autres charges exceptionnelles	1 932 437	40 000	1 892 437
Dotation provisions exceptionnelles	1 140 333	-	1 140 333
TOTAL GENERAL	**5 390 454**	**774 129**	**4 616 325**

Nature des produits	31 décembre 2018	31 décembre 2017	Variation
Subvention exceptionnelle	-	9 071 627	- 9 071 627
QP subvention équipements virée au compte de résultat	432,743	512 178	- 79 435
Cession actifs	300	262 500	- 262 200
Bonis sur contrat liquidités	70 045	18 038	52 007
Autres produits exceptionnels	1 932 437	-	1 932 437
TOTAL GENERAL	**2 435 525**	**9 864 343**	**1 642 809**

La recherche de financements a généré une charge de 2,2 millions d'euros sur l'exercice 2018 contre 0.7 millions d'euros en 2017.

En 2018, la réception de l'avis de mise en recouvrement lié au contrôle fiscal portant sur les exercices 2013 à 2015 a généré une charge exceptionnelle de 1,9 millions d'euros pour la partie taxe sur les salaires. Cette charge est compensée par un produit exceptionnel au titre de la garantie Abbott du même montant. Par ailleurs en 2018, une dotation aux provisions exceptionnelle a été enregistrée pour un montant de 1,1 million d'euros au titre de la taxe sur les salaires relative aux exercices 2016 et 2017 (cf paragraphe 2.4.11 "*Provisions pour risques et charges*").

En 2017, une subvention exceptionnelle était enregistrée pour un montant de 9 millions d'euros au titre du contrat MRSA signé avec Abbott. Cette subvention a pris fin le 27 août 2017.

2.5.3. Transferts de charges

Nature des transferts	**Montants 31/12/2018**
Avantages en nature	50 078
Remboursement assurance	-
OPCA refacturation formations	7 613
Subvention Pôle emploi	-
Prime apprentissage	-
Remboursement Apgis-mutuelle prévoyance	15 591
Divers	
TOTAL GENERAL	**73 281**

2.5.4. Subventions d'exploitation

Subvention sur programmes de R&D	**2018**	**2017**
ANR		177 882
Eurostars	15 973	654 676
Divers	-	-
TOTAL	**15 973**	**832 558**

Les subventions d'exploitation diminuent de 0,8 millions d'euros par rapport à l'exercice 2017. Cela s'explique principalement par la diminution des produits liés aux quatre subventions octroyées par l'ANR et Eurostars. Le montant des produits constatés sur chaque exercice au titre de ces subventions est proportionnel aux dépenses de recherche et développement encourues sur les projets YAP/TEAD, SUV39H1 et NSD2 et justifiées (i.e. acceptées par l'organisme et ouvrant droit aux versements). Dès le 31 décembre 2017 dernier, la quasi-totalité des dépenses couvertes par ces subventions était justifiée, seul un montant résiduel a été justifié sur l'exercice 2018, ouvrant droit au versement de 15 milliers d'euros de subvention.

Un nouveau dossier de subvention a été déposé en décembre 2018. Cette nouvelle subvention concerne le programme lanifibranor et pourrait atteindre un montant maximum de 384 milliers d'euros.

2.5.5. Autres achats et charges externes

	2018	2017	Variation
Dépenses énergétiques (eau, chauffage..)	610 673	628 632	- 17 959
Fournitures consommables laboratoires et frais de port	2 264 269	2 095 362	168 907
Sous-traitance frais généraux	63 794	72 403	- 8 609
Dépenses de locations	99 425	55 491	43 933
Dépenses d'entretien	1 616 243	1 816 980	- 200 738
Assurances (dont cliniques)	261 993	277 419	- 15 426
Sous-traitances scientifiques (dont brevets)	17 514 569	13 484 072	4 030 497
Dépenses de documentation	169 790	139 494	30 296
Personnel et services extérieurs	2 671 700	1 665 669	1 006 031
Dépenses de réceptions, communication, déplacement	1 187 163	755 057	432 106
TOTAL	26 459 618	20 990 580	5 469 038

La variation significative enregistrée sur ce poste du compte de résultat s'explique par la hausse des dépenses de sous-traitance scientifiques et de personnel extérieurs dans le cadre de la montée en puissance des programmes en phase de développement lanifibranor et odiparcil.

2.5.6. Effectif moyen

	Effectif	Personnel salarié
31/12/2018	Cadres	52,90
	Cadres dirigeants	2,00
	Employés	5,10
	Ouvriers	-
	Techniciens / Agents de maîtrise	50,30
	TOTAL GENERAL	**110,30**

	Effectif	Personnel salarié
31/12/2017	Cadres	47,62
	Cadres dirigeants	2,00
	Employés	2,80
	Ouvriers	2,00
	Techniciens / Agents de maîtrise	49,66
	TOTAL GENERAL	**104,08**

2.5.7. Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Répartition	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	(33 972 520)	4 970 588	(29 001 932)
Résultat exceptionnel à court terme	(2 954 928)	-	(2 954 928)
TOTAL GENERAL	**(36 927 448)**	**4 970 588**	**(31 956 860)**

2.5.8. Détail de l'impôt et des crédits d'impôt

Impôt sur le résultat	2018	2017
Réduction d'impôt mécénat	9 909	1 853
Produit de CIR	4 837 169	4 277 477
Produit de CICE	123 510	140 766
Produit de report en arrière des déficits	-	333 333
TOTAL	**4 970 588**	**4 753 429**

La Société enregistre un déficit fiscal pour la deuxième année consécutive.

2.5.9. Honoraires Commissaires aux Comptes

	2018	%	2017	%
Honoraires de certification des comptes				
- Emetteur	149 300	*24%*	126 040	*62%*
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	149 300	*24%*	126 040	*62%*
Services autres que la certification des comptes [(1)]				
- Emetteur	478 269	*76%*	77 210	*38%*
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	478 269	*76%*	77 210	*38%*
Total Honoraires	627 569	*100%*	203 250	*100%*

[(1)] La nature des services autres que la certification des comptes fournis par le CAC à l'entité comprend notamment :

- attestation portant sur des données environnementales, sociales et sociétales ;
- attestations portant sur les dépenses des programmes de recherche ;
- rapports émis dans le cadre des levées de fonds ;
- rapports sur les outils de capitaux.

7.1.3 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon les normes comptables françaises

Inventiva S.A.
Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale de la société Inventiva S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 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 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Point clé de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance le point clé de l'audit relatif au risque d'anomalie significative qui, selon notre jugement professionnel, a été le plus important pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ce risque.

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.

Risques fiscaux relatifs au contrôle fiscal

Notes 2.1 et 2.4.11 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

La société Inventiva S.A. a fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2013 à 2015 et, à ce titre, a reçu le 17 août 2018, un avis de mise en recouvrement (« AMR ») relatif à la taxe sur les salaires et au Crédit d'Impôt Recherche pour des montants respectivement de 1,9 million d'euros et de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus.

Les rectifications de l'administration fiscale concernent les points suivants :

- la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée en 2012 par les sociétés Laboratoires Fournier S.A. « LFSA » et Fournier Industrie et Santé « FIS » (Groupe Abbott) dans le cadre de l'« Asset Purchase Agreement » au regard de la taxe sur les salaires pour les années 2013 à 2015 ;
- certains éléments de calcul du Crédit d'Impôt Recherche pour les exercices 2013 à 2015.

Pour le premier point, la société conteste ce redressement en totalité. Par ailleurs, aux termes d'un « Additional Agreement » modifiant l' « Asset Purchase Agreement », les sociétés LFSA et FIS se sont engagées à indemniser la société pour un montant maximum de 2,0 millions d'euros au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par ces sociétés de 2012 à 2017 sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. Compte-tenu des réclamations en cours auprès de l'administration fiscale, d'une part, et des termes de l'Additional Agreement, d'autre part, le montant total du redressement ainsi que du risque fiscal sur les exercices non contrôlés pourrait ne pas être intégralement couvert par cette garantie. Par conséquent, la société Inventiva S.A. a comptabilisé une charge à payer et un produit à recevoir pour un montant de 1,9 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, objets du contrôle et couverts par la garantie. La société Inventiva S.A. a comptabilisé également une provision pour un montant de 1,1 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 (n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle fiscal).

Pour le second point, la société Inventiva S.A. conteste ce redressement. En 2018, suite à une nouvelle estimation de la direction, la provision constatée à la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2017 a été diminuée de 119 milliers d'euros, ce qui conduit à une provision de 358 milliers d'euros au 31 décembre 2018, correspondant au risque maximum estimé par la société au titre de ce redressement.

Compte tenu de l'exposition de la société dans ce contrôle et du jugement exercé par la direction dans l'estimation des risques et des montants comptabilisés, nous avons considéré que l'évaluation des risques fiscaux relatifs au contrôle fiscal constitue un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons apprécié le caractère raisonnable des estimations retenues par la direction pour déterminer la provision pour risques fiscaux relative au contrôle fiscal engagé par l'administration fiscale française. À ce titre, nous avons, en lien avec nos experts fiscaux :

- mené des entretiens auprès de la direction générale afin d'apprécier l'état actuel des investigations menées et des redressements notifiés par l'administration fiscale française ;

- consulté les correspondances récentes entre la société et l'administration fiscale française ;
- pris connaissance de la correspondance sur ce sujet entre la société et ses avocats ;
- analysé les informations sur les procédures en cours et leurs conséquences financières probables qui nous ont été communiquées par les avocats de la société en réponse à nos demandes de confirmations ;
- procédé à une revue critique des estimations et positions retenues par la direction.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.1 et 2.4.11 de l'annexe aux comptes annuels.

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. 441-4 du code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés 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 sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A. par votre Assemblée générale du 23 août 2012.

Au 31 décembre 2018, nous étions dans la 7ème année de notre mission sans interruption, dont deux ans 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 du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude

significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit 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 La Défense, le 26 février 2019

KPMG Audit
Département de KPMG S.A

Cédric Adens
Associé

7.1.4 Tableau des résultats et autres éléments caratéristiques au cours des cinq derniers exercices

Les informations présentées ci-dessous reprennent les résultats et principaux éléments caractéristiques tels que présentés dans les comptes annuels établis conformément aux normes françaises.

	2018	2017	2016	2015	2014
I. Situation financière en fin d'exercice					
a) Capital social (en euros)	222 573	164 445	101 300	101 300	101 300
b) Nombre d'actions émises sur la période	5 812 800	5 706 577	-	-	-
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	-	-
II. Résultat global des opérations effectives (en milliers d'euros)					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	3 303	6 521	9 446	4 875	3 283
b) Résultat avant impôts, amortissements et provisions	(35 859)	(13 653)	3 368	3 143	5 880
c) Impôts sur les bénéfices	4 971	4 753	3 713	3 138	1 828
d) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(31 957)	(10 135)	5 596	5 144	6 502
e) Montant des bénéfices distribués	-	-	-	-	-
III. Résultat des opérations réduit à une seule action (en euros/action)					
a) Résultat après impôts, mais avant amortissements et provisions	(2)	(2)	71	63	77
b) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(2)	(2)	56	51	65
c) Dividende versé à chaque action	-	-	-	-	-
IV. Personnel (en milliers d'euros, sauf nombre de salariés)					
a) Nombre de salariés	112	109	108	106	104
b) Montant de la masse salariale	6 761	6 357	6 367	6 047	5 611
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres, etc.)	2 598	2 518	2 402	2 290	2 266

7.1.5 Informations sur les délais de paiement des clients et des fournisseurs

Les dettes fournisseurs, telles que présentées dans les comptes annuels établis conformément aux normes françaises, sont décomposées par date d'échéance :

En milliers d'euros	**Au 31 décembre 2018**				
		Non échues			
Libellé	Echues	A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	TOTAL
Fournisseurs	288	3 048	390	-	3 726
Fournisseurs - Factures non parvenues	-	694	-	-	694
TOTAL	288	3 742	390	-	**4 420**

En milliers d'euros	**Au 31 décembre 2017**				
		Non échues			
Libellé	Echues	A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	TOTAL
Fournisseurs	304	2 553	222	-	2 472
Fournisseurs - Factures non parvenues	-	431	-	-	431
TOTAL	304	2 985	222	-	**3 511**

Les deux tableaux suivants présentent un détail des factures reçues ou émises, non réglées au 31 décembre 2018 et dont le terme est échu.

Fournisseurs

	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard supp 60 jours
	9	207 495	64 427	90 651	52 417
Montant total des achats HT de l'exercice		26 488 883	26 488 883	26 488 883	26 488 883
%	**9**	**0,78%**	**0,24%**	**0,34%**	**0,20%**

Clients

	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard supp 60 jours
	1	35	35	-	-
Montant total du chiffre d'affaires HT de l'exercice		3 303 005	3 303 005	3 303 005	3 303 005
%	1	0,00%	0,00%	-	-

7.2 Rapport sur les conventions réglementées

Inventiva S.A.
Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale de la société Inventiva S.A.

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

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 et engagements 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 et engagements. 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 et engagements 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 et engagements déjà approuvés 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 ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisé 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 ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R225-30 du code de commerce, nous avons été informé que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC ») :

- Personne concernée : Monsieur Frédéric Cren, Président du Conseil d'administration et Directeur Général ;
- Convention autorisée par l'assemblée générale ordinaire annuelle du 18 juin 2013 ;

- Nature, objet et modalités : convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises en date du 27 juillet 2012 avec prise d'effet au 1er septembre 2012. Convention permettant au Président du conseil d'administration et Directeur Général de bénéficier d'une indemnisation, en cas de cessation de ses fonctions de Président et Directeur Général. Ce contrat ne pourra être rompu avant le terme du mandat social du Président Directeur Général ;
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de s'assurer de la présence du Président Directeur Général au sein de la société, en le faisant bénéficier d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social.

Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC ») :

- Personne concernée : Monsieur Pierre Broqua, Directeur Général délégué, et Administrateur ;
- Convention autorisée par le conseil d'administration du 22 mars 2017 ;
- Nature, objet et modalités : convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises permettant au Directeur Général délégué de bénéficier d'une indemnisation, en cas de cessation de ses fonctions de Directeur Général délégué. Ce contrat ne pourra être rompu avant le terme du mandat social du Directeur Général délégué ;
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de s'assurer de la présence du Directeur Général délégué au sein de la société, en le faisant bénéficier d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social.

Paris La Défense, le 26 février 2019

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Cédric Adens
Associé

8. GLOSSAIRE

ADME : ensemble de technologies qui permet de mesurer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des molécules.

Agoniste : une molécule synthétique qui va imiter l'effet d'un ligand endogène.

Agoniste panPPAR : les récepteurs activés par les proliférateurs des péroxisomes (PPAR) sont un groupe de récepteurs nucléaires qui fonctionnent comme facteurs de transcription dans la régulation de l'expression des gènes. Un agoniste panPPAR est une molécule qui peut activer les trois sous-types de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Anti-prolifératif : prévient ou bloque la prolifération de cellules.

Ballooning : dégénérescence des cellules du foie.

B-Crosslaps : le B-Crosslaps (CTX) est un marqueur du remodelage osseux, son augmentation indique une destruction exagérée de l'os.

Cellules souches hématopoietiques : les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées par la moelle osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

CPK : la CPK (créatine phosphokinase) est une enzyme dont la présence dans le sang permet d'aider au diagnostic d'atteinte musculaire, cardiaque, cérébrale, essentiellement et indépendamment de son étiologie (de sa cause) y compris les myopathies, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux s'accompagnant d'une destruction du tissu du cerveau (nécrose cérébrale).

Cytokine : une large catégorie de petites protéines importantes dans la signalisation cellulaire.

Dermatane sulfate : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane, le plus souvent dans la peau, mais aussi dans les vaisseaux sanguins, les valves cardiaques, tendons et poumons.

Dyslipidémie : la dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s) : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL, LDL-cholestérol (LDL-c), triglycérides (TG). Plusieurs de ces anomalies sont liées au risque cardiovasculaire.

Dysostose : malformation congénitale grave et très rare d'un ou de plusieurs os.

Etude PK/PD : une étude PK/PD est une étude de pharmacologie clinique qui permet d'étudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du médicament afin de relier la concentration plasmatique du médicament à son efficacité et/ou à sa toxicité.

Facteurs de transcription : une classe de protéines que l'on trouve dans le noyau des cellules qui ont la capacité de se lier directement à l'ADN et de réguler l'expression des gènes adjacents.

Fibroblaste : un fibroblaste est un type de cellule responsable de la fabrication de la matrice extracellulaire et du collagène. Ensemble, cette matrice extracellulaire et le collagène forment les tissus structuraux chez les animaux et jouent un rôle important dans la réparation des tissus.

Fibrose : la fibrose est la formation d'un excès de tissu conjonctif fibreux dans un organe ou un tissu, dans un processus de réparation ou réactif. Ceci peut être un état réactif, bénin ou pathologique. Physiologiquement, la fibrose agit en déposant du tissu conjonctif, qui peut neutraliser l'architecture et le fonctionnement de l'organe ou du tissu sous-jacent.

GMP (BPF) : *Good Manufacturing Practice* (bonnes pratiques de fabrication)

HDL ou "bon cholestérol" : le cholestérol-HDL est une lipoprotéine (substance formée de lipides et protéines) dite de haute densité. Dans la mesure où il intervient dans l'élimination du cholestérol, il est aussi appelé "bon cholestérol", car son augmentation est considérée comme un facteur protecteur de risque cardiovasculaire.

Hépatosplénomégalie : grossissement simultané du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie).

HOMA : l'HOMA ou Homeostasis Model Accessment of insuline resistance est un index qui permet de calculer l'insulino-résistance.

Insulino-résistance : la résistance à l'insuline est généralement considérée comme un état pathologique dans lequel les cellules ne répondent pas aux actions normales de l'hormone insuline. Le corps produit de l'insuline. Quand le corps produit de l'insuline dans des conditions de résistance à l'insuline, les cellules du corps sont résistantes à l'insuline et incapables de l'utiliser efficacement, ce qui provoque une glycémie importante.

IPF : Fibrose pulmonaire Interstitielle.

Ligand : une molécule biologique qui se lie à une protéine et active son fonctionnement.

LTS ou leucotriènes : les leucotriènes sont des molécules favorisant l'inflammation et la résistance à l'insuline.

Lymphocytes T : un type de lymphocyte (un type de globule blanc) qui joue un rôle central dans l'immunité à médiation cellulaire.

Lysosomes : vésicules sphériques intracellulaires contenant des enzymes hydrolytiques, capables de briser pratiquement tous les types de biomolécules, y compris les protéines, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les lipides et les débris cellulaires.

Modulation épigénétique : la modulation épigénétique de l'expression des gènes est un processus dynamique et réversible qui créé des phénotypes cellulaires normaux mais contribue aussi à l'apparition de maladies. Les facteurs épigénétiques sont impliqués dans tous les types de cancer, dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, et ont été reconnus au cours des dernières années comme des cibles très prometteuses en matière de développement de médicaments.

Mucopolysaccharide ou GAG : les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides sont de longs polysaccharides non ramifiés constitués d'une unité de disaccharide répétée. L'unité répétée (sauf pour le kératane) est composée d'un sucre aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) avec un sucre uronique (acide glucuronique ou acide iduronique) ou un galactose. Les glycoaminoglycanes sont fortement polaires et attirent l'eau. Ils sont donc utiles dans le corps comme lubrifiant ou comme amortisseur de chocs.

Myofibroblastes : les myofibroblastes sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine α-SMA. Ils jouent un rôle important dans la plasticité, la migration et la motilité de la cellule au sein du tissu conjonctif. Les fibroblastes se transforment en myofibroblastes lors des modifications des tensions qui les environnent. Ces cellules jouent un rôle central dans la cicatrisation en permettant la contraction de la blessure et en produisant une matrice extracellulaire temporaire.

Oncogenèse : l'oncogenèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes.

Protéoglycanes : un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un GAG.

Récepteurs nucléaires : une classe de protéines que l'on trouve dans les cellules responsables de la lecture des gènes en réponse à des stimuli externes. Ces récepteurs travaillent avec d'autres protéines pour réguler l'expression de gènes spécifiques, contrôlant ainsi l'homéostasie de l'organisme.

RORγ : Récepteur nucléaire contrôlant la différenciation des cellules Th17 et la sécrétion des cytokines inflammatoires IL17A, IL17F et IL22.

Sulfate de chondroïtine : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et un acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane. Le sulfate de chondroïtine est un composant structurel important du cartilage et il fournit une grande partie de la résistance à la compression.

YAP/TEAD : deux facteurs de transcription qui sont des effecteurs de la voie Hippo et qui s'associent dans le noyau de la cellule pour réguler les gènes responsables de la prolifération de la mort des cellules.

9. TABLES DE CONCORDANCE

9.1 Table de concordance du document de référence

La présente table de concordance reprend les principales rubriques prévues par l'Annexe I du Règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004 (le "**Règlement**") et renvoie aux sections et éventuellement aux sous-sections du présent document où sont mentionnées les informations relatives à chacune de ces rubriques.

Rubriques	Chapitres	Pages
1. Personnes responsables		
1.1. Indication des personnes responsables	6.4.1	291
1.2. Déclaration des personnes responsables	6.4.1	291
2. Contrôleurs légaux des comptes		
2.1. Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes	6.5	292
2.2. Information de la démission des contrôleurs légaux des comptes	6.5	292
3. Informations financières sélectionnées		
3.1. Informations historiques	Chiffres clés	9
3.2. Informations intermédiaires	N/A	
4. Facteurs de risques	2	77-108
5. Informations concernant l'émetteur		
5.1. Historique et évolution de la Société	Historique de la société, 6.3.1.1	11-14, 281
5.2. Investissements	4.5.3.2	181
6. Aperçu des activités		
6.1. Principales activités	1.1	15-51
6.2. Principaux marchés	1.1.9	49
6.3. Évènements exceptionnels	Historique de la Société, 4.2	11-14, 163-166
6.4. Dépendance éventuelle aux brevets, licences, contrats industriels, commerciaux, ou financiers, ou aux nouveaux procédés de fabrication	1.3, 2.1.2	64-72, 87-89
6.5. Position concurrentielle	1.1.9	49
7. Organigramme		
7.1. Description sommaire	N/A	
7.2. Liste des filiales importantes	N/A	

Rubriques	Chapitres	Pages
8. Propriétés immobilières, usines et équipements		
8.1. Immobilisation corporelle importante existante ou planifiée	1.1.11, 5.2.1	51, 250-251
8.2. Question environnementale pouvant influencer l'utilisation des immobilisations corporelles	5.2.1	250-251
9. Examen de la situation financière et du résultat		
9.1. Situation financière	4.4	173-176
9.2. Résultat d'exploitation	4.3	167-173
10. Trésorerie et capitaux		
10.1. Capitaux de l'émetteur	4.4	173-176
10.2. Source et montant des flux de trésorerie	4.5.3	180-182
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	4.5.2	177-179
10.4. Information concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influer sur les opérations de l'émetteur	4.5.1	174
10.5. Sources de financement attendues	4.5.2.5	178-179
11. Recherche et développement, brevets et licences	1.3	64-72
12. Information sur les tendances		
12.1. Principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice	4.6	183-184
12.2. Tendances connues, incertitudes ou demandes ou engagements ou événements raisonnablement susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur	4.6	183-184
13. Prévisions ou estimations du bénéfice	N/A	
14. Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction Générale		
14.1. Organes d'administration et de direction	3.1, 3.2, 3.3	118-133
14.2. Conflit d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction	3.4.2	135
15. Rémunérations et avantages		
15.1. Montant de la rémunération versée et avantages en nature	3.5.2, 3.5.3	145-153
15.2. Montant total des sommes provisionnées ou constatées aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	3.5.3	148-153
16. Fonctionnement des organes d'administration et de direction		

Rubriques	Chapitres	Pages
16.1. Date d'expiration des mandats actuels	3.1.2	126
16.2. Contrats de service liant les membres des organes d'administration	3.4.2	135
16.3. Informations sur le Comité d'Audit et le Comité des Rémunérations	3.2.2, 3.2.3	129-131
16.4. Déclaration relative au Gouvernement d'Entreprise	3.4.1, 3.4.2	134-135
17. Salariés		
17.1. Nombre de salariés	5.1.1	244-245
17.2. Participations et stock-options	6.2.2, 6.2.3	271-273
17.3. Accord prévoyant une participation des salariés au capital de l'émetteur	5.1.3, 6.2.3	246-247, 273
18. Principaux actionnaires		
18.1. Actionnaires détenant plus de 5 % du capital social et des droits de vote	6.1.2	263
18.2. Existence de droits de vote différents	6.1.3	264
18.3. Contrôle de l'émetteur	6.1.4	265
18.4. Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle	6.1.4	265
19. Opérations avec les apparentés	7.2	337-338
20. Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur		
20.1. Informations financières historiques	4.7.1	185
20.2. Informations financières pro forma	N/A	
20.3. États financiers	4.7.2	186-241
20.4. Vérification des informations financières annuelles	4.8	242
20.5. Date des dernières informations financières vérifiées	31/12/2018	
20.6. Informations financières intermédiaires et autres	N/A	
20.7. Politique de distribution des dividendes	6.1.5	266

Rubriques	Chapitres	Pages
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	2.1.7	108
20.9. Changement significatif de la situation commerciale ou financière	N/A	
21. Informations complémentaires		
21.1. Capital social	6.1.1	261
21.2. Acte constructif et statuts	6.3.1	281-288
22. Contrats importants	1.4	73-76
23. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclaration d'intérêts	N/A	
24. Documents accessibles au public	6.3.2	289
25. Informations sur les participations	N/A	

9.2 Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale

Le présent document de référence comprend tous les éléments du rapport de gestion du conseil d'administration de la Société tels que requis notamment par les articles L. 225-100 et suivants et L. 232-1II, du Code de commerce. Sont présentés ci-après les références aux paragraphes du présent document de référence correspondant aux différentes parties du rapport de gestion tel qu'arrêté par le conseil d'administration de la Société.

Le présent document de référence constitue également le rapport financier annuel de la Société. Afin de faciliter la lecture du présent Document de référence, la table de concordance ci-après permet d'identifier les informations qui constituent le rapport financier annuel ("**RFA**") devant être publié par les sociétés cotées conformément aux articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
1. COMPTES SOCIAUX EN NORMES FRANCAISES	**RFA**	**7.1.2**
2. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises	**RFA**	**7.1.3**
3. COMPTES SOCIAUX EN NORMES IFRS	**RFA**	**4**
4. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables IFRS	**RFA**	**4.8**
5. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	**RFA**	**6.4**

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
6. RAPPORT DE GESTION		
6.1. Informations sur l'activité de la Société		
Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la société, de chaque filiale et du groupe *Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce*		7.1.1
Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe *Art. L. 233-26, L. 225-100-1, al.3, L. 225-100-1 du Code de commerce*	RFA	4.1-4.5
Évolution prévisible de la société et/ou du groupe *Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L. 233-26, R. 225-102 du Code de commerce*		4.6
Des indicateurs clés de nature financière et non financière ayant trait à l'activité spécifique de la société notamment des informations relatives aux questions d'environnement et de personnel. *Art. L. 225-100, al.3 et 5., Art. L. 225-100-1, et L. 233-26 , du Code de commerce*	RFA	5.1 – 5.2
Évènements post-clôture de la société et du groupe *Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce*		4.6
Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie de la société et du groupe. *Art. L. 225-100-1, I, 5° et L. 233-26 du Code de commerce*	RFA	2.1.5
Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe. Des indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et la présentation des mesures que prend l'entreprise pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité *Art. L.225-100-1, I, al. 3 et al.4 du Code de commerce*	RFA	2.1
Informations sur la R&D de la société et du groupe *Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce*		1.1 et 1.3

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
Les principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. *Art L. 225-100-1, I; al.5 du Code de commerce*		2.2
6.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société		
Répartition et évolution de l'actionnariat *Art. L. 233-13 du Code de commerce*		6.1.2
Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent *Art. L. 233-13 du Code de commerce*		N/A
Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français *Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce*		N/A
Liste des succursales *Art. L. 232-1 II du Code de Commerce*		N/A
Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées *Art. L. 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce*		N/A
Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) *Art. L. 225-211 du Code de commerce*	RFA	6.1.6
État de la participation des salariés au capital social *Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce*		6.1.2, 6.2.3, 6.2.4
Mention des ajustements éventuels :		
- pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions		6.2.4
- pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières *Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce*		N/A
Obligations de conservation des stock-options et des actions gratuites consenties par les dirigeants au cours de leurs mandats		N/A

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
Art. L. 225-197-1 II, al. 4 et L. 225-185, al. 4 du Code de commerce		
Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents *Art.243 bis du Code général des impôts*		6.1.5
Montant des prêts accordés à d'autres entreprises *Art. L. 511-6, 3 bis du Code monétaire et financier*		N/A
Montant des dépenses et charges somptuaires non déductibles fiscalement *Art. 223 quater et 39,4 du Code général des impôts*		N/A
Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance *Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce*		7.1.5
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles *Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce*		N/A
Etat récapitulatif des opérations réalisées par leurs titres par les dirigeants, les hauts responsables ou par les personnes auxquelles ils sont étroitement liés Art. L. 621-18-2 et R. 621-43-1 du Code monétaire et financier et art. 223-26 du Règlement général de l'AMF		6.1.7
6.3. Informations RSE de la société		
Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités		5.1, 5.2, 5.3
Information sur les activités dangereuses *Art. L. 225-102-2 du Code de commerce*		N/A
Indiquer dans une rubrique "économie circulaire" *Art. R 225-105-1 modifié du Code de commerce*		5.2.3
- les engagements en faveur de la lutte contre le gaspillage alimentaire,		5.2.3

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
- des informations supplémentaires sur la gestion et la valorisation des déchets,		5.2.3
- les postes significatifs d'émission de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité, notamment par l'usage des biens et services produits		5.2.4