



INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 164 444,77 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 26/04/17 sous le numéro R.17-025. 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).

REMARQUES GENERALES.....	5
1. PERSONNES RESPONSABLES	6
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	6
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	6
1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	6
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	7
2.1 COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE	7
2.2 COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT	7
2.3 CONTRÔLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	7
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	8
4. FACTEURS DE RISQUES	10
4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	10
4.2 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE	16
4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES	20
4.4 RISQUES FINANCIERS	26
4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DE RISQUES.....	29
4.6 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	33
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	34
5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ.....	34
5.2 INVESTISSEMENTS.....	37
6. APERÇU DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ.....	39
6.1 PRESENTATION GENERALE D'INVENTIVA.....	39
6.2 STRATEGIE DE LA SOCIETE.....	44
6.3 AVANTAGES ET ATOUS D'INVENTIVA	45
6.4 IVA337 : UN AGONISTE PANPPAR DE NOUVELLE GENERATION PERMETTANT UN TRAITEMENT SUR DE LA NASH ET DE LA SSC.....	47
6.5 IVA336 : LE PREMIER TRAITEMENT PAR VOIE ORALE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MPS I, II ET VI.....	66
6.6 PROGRAMMES INTERNES DE DECOUVERTE DE MEDICAMENTS D'INVENTIVA : DES APPROCHES INNOVANTES POUVANT OFFRIR DE NOUVELLES OPPORTUNITES POUR LA MISE EN ŒUVRE DE FUTURS PARTENARIATS ET ACCORDS DE LICENCE.....	75
6.7 PARTENARIAT AVEC ABBVIE : UNE COLLABORATION STRATEGIQUE DE LONG TERME AVEC DES RETOMBEES FINANCIERES POTENTIELLES IMPORTANTES.....	79
6.8 LA COLLABORATION AVEC BOEHRINGER-INGELHEIM : UN DEUXIEME PARTENARIAT QUI CONFIRME L'EXPERTISE DE LA SOCIETE DANS LE DOMAINE DE LA FIBROSE.....	81
6.9 ORGANISATION DE LA SOCIETE : UNE EQUIPE DIRIGEANTE SOLIDE ET COMPLEMENTAIRE.....	82
6.10 UNITE DE PRODUCTION ET EQUIPEMENT	86
6.11 UN PROCESSUS DE FABRICATION SOUS-TRAITE A DES FABRICANTS DE MEDICAMENTS SPECIALISES	86
7. ORGANIGRAMME	87
7.1 ORGANIGRAMME SIMPLIFIÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	87
7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS	87
8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIERES, USINES ET ÉQUIPEMENTS.....	88
8.1 IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIÉES	88
8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	88
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE	90

9.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE.....	90
9.2	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT AFFECTE LA PERFORMANCE DE LA SOCIETE.....	91
9.3	DESCRIPTION DES POSTES DU COMPTE DE RESULTAT	93
9.4	COMPARAISON DES COMPTES DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2015 ET 2016.....	95
9.5	ANALYSE DU BILAN	101
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	105
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE	105
10.2	FLUX DE TRESORERIE.....	109
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	112
10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX	112
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	112
11.	RECHERCHES ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....	114
11.1	POLITIQUE D'INNOVATION	114
11.2	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS.....	114
11.3	CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHES, CONTRATS DE LICENCE.....	125
11.4	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	127
12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	128
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	128
12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	128
13.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	129
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	130
14.1	COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE	130
14.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	136
15.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	138
15.1	REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	138
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	149
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	150
16.1	DIRECTION DE LA SOCIETE	150
16.2	CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE	150
16.3	COMITES	150
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	153
17.	SALARIÉS.....	162
17.1	RESSOURCES HUMAINES	162
17.2	PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	163
17.3	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	163
17.4	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION DU PERSONNEL	163
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	165
18.1	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	165
18.2	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	168
18.3	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	168

18.4	DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE.....	169
18.5	PACTES D'ACTIONNAIRES	169
18.6	ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	170
19.	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES.....	171
19.1	CONVENTION INTRA-GROUPE.....	171
19.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES.....	171
19.2	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016.....	171
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR.....	175
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES EN IFRS.....	175
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA.....	218
20.3	ETATS FINANCIERS EN NORMES FRANCAISES	218
20.4	VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	218
20.5	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	219
20.6	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES.....	220
20.7	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	220
20.8	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE.....	220
20.9	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	221
21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	222
21.1	CAPITAL SOCIAL	222
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	233
22.	CONTRATS IMPORTANTS	241
22.1	CONTRAT D'ACHAT D'ACTIFS (<i>ASSET PURCHASE AGREEMENT</i>) AVEC ABBOTT	241
22.2	PARTENARIAT DE RECHERCHE AVEC ABBVIE	241
22.3	PARTENARIAT DE RECHERCHE, DE DECOUVERTE ET DE LICENCE AVEC BOEHRINGER INGELHEIM (« BI »)	242
22.4	LES CONTRATS DE COLLABORATION SCIENTIFIQUE, D'ESSAIS CLINIQUES ET PRE-CLINIQUES.....	242
22.5	LES CONTRATS DE CRO ET DE CENRAL LABS.....	244
22.6	LES CONTRATS DE MANUFACTURING	245
22.6	CONTRAT DE SERVICE.....	247
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS	248
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	249
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	250
26.	ANNEXES.....	251
26.1	RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET SUR LES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES MISES EN PLACE PAR LA SOCIETE ...	251
26.2	RESPONSABILITE SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE.....	263
26.3	INFORMATIONS FINANCIERES EN NORMES FRANÇAISES	277
26.4	GLOSSAIRE.....	302
26.5	RESOLUTIONS PROPOSEES A L'ASSEMBLEE GENERALE DU 29 MAI 2017.....	305
27.	TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL ET DU RAPPORT DE GESTION ISSU DU CODE DE COMMERCE	324

REMARQUES GENERALES

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 de Commerce 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.

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 26.4 « 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.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Frédéric Cren
Président Directeur Général d'Inventiva S.A.

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

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 donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Le 26 avril 2017

M. Frédéric Cren
Président Directeur Général

1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Jean Volatier
Directeur administratif et financier
Adresse : 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France
Téléphone : +33 (0) 3 8044 75 28
Email : Jean.volatier@inventivapharma.com

2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE

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 23 août 2012 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

KPMG SA est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

2.2 COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT

KPMG AUDIT IS

2, avenue Gambetta

CS 60055

92066 Paris La Défense Cedex

Représenté par Jay Nirsimloo

KPMG AUDIT IS a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 23 août 2012 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

KPMG AUDIT IS est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

2.3 CONTRÔLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES

Néant

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société qui ne détient aucune filiale ou participation au 31 décembre 2016, a établi, en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (ci-après « les normes IFRS » ou « IFRS »), depuis son exercice de création, soit l'exercice clos le 31 décembre 2012, préparés sur une base volontaire.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites de ces comptes, audités par KPMG SA, figurant à la section 20.1.2 « Comptes sociaux pour les exercices 2015 et 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence.

Ces principales données comptables doivent être lues conjointement avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur » du présent document de référence.

Les états financiers établis en normes comptables françaises pour les exercices clos aux 31 décembre 2016 et 31 décembre 2015 figurent à la section 26.3.2 « Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 » du présent document de référence. Les différences entre les comptes présentés selon les normes françaises et les normes IFRS portent principalement sur le traitement de l'accord conclu en août 2012 avec deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S. (ci-après « Abbott »), tel que décrit dans l'annexe aux états financiers IFRS présentée à la section 20.1.2 « Comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2016 » du présent document de référence.

Informations financières sélectionnées du bilan

ACTIF (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Actif non courant	7 611	31 960
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	<i>2 073</i>	<i>2 375</i>
<i>dont autres actifs non courants</i>	<i>5 539</i>	<i>29 585</i>
Actif courant	41 248	28 615
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>24 868</i>	<i>22 596</i>
TOTAL ACTIF	48 860	60 575
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Capitaux propres	35 723	42 770
Passif non courant	4 536	10 059
<i>dont impôts différés passifs</i>	<i>3 013</i>	<i>9 085</i>
Passif courant	8 601	7 746
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	48 860	60 575

Informations financières sélectionnées du compte de résultat

En milliers d'euros	2016	2015
Produit des activités ordinaires	9 446	4 875
Autres produits opérationnels courants	4 906	3 789
Frais de recherche	(22 145)	(19 640)
Marketing - Développement commercial	(492)	(580)
Frais généraux et administratifs	(3 764)	(3 318)
Résultat opérationnel courant	(12 049)	(14 875)
Autres charges opérationnelles non courantes	(970)	(635)
Résultat opérationnel	(13 019)	(15 510)
Résultat financier	460	486
Produit d'impôt	5 514	6 200
Résultat Net	(7 045)	(8 823)

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

En milliers d'euros	2016	2015
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(14 861)	(13 983)
dont marge brute d'autofinancement	(15 295)	(17 567)
dont variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	434	3 584
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	17 203	18 849
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	(71)	592
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	2 272	5 458
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	22 596	17 138
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	24 868	22 596

4. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. 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.

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

4.1 RISQUES LIÉS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

4.1.1 Risques liés au développement de nouveaux candidats médicaments

La Société mène les programmes cliniques et pré-cliniques suivants:

- IVA337, candidat médicament anti-fibrotique dont les études de phase clinique IIb sont en cours dans le traitement de la NASH et de la SSc ;
- IVA336, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses (MPS) notamment la MPS I, la MPS II et la MPS VI dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer pour la MPS VI à partir du deuxième trimestre 2017 ; et
- YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure en collaboration avec l'Institut Curie, projets pré-cliniques développés par la Société dans le domaine de l'oncologie.

Le processus de développement de candidats médicaments, comme ceux élaborés par la Société, est un processus long, complexe et 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.

Les étapes communes de développement et de commercialisation d'un produit pharmaceutique sont les suivantes :

- la recherche (tests in vitro et in vivo) ;
- le développement pré-clinique (études réglementaires de pharmacologie) ;
- le développement pharmaceutique (formulation, production et stabilité du produit final) ;
- la phase I d'essais cliniques : la molécule est administrée à des sujets sains dans le but d'évaluer son innocuité, de détecter les effets secondaires potentiels et d'évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme ;
- la phase II d'essais cliniques se déroule sur une population limitée de patients atteints par la maladie et a pour but d'apporter une première preuve d'efficacité du médicament, de déterminer sa posologie, et d'évaluer sa tolérance aux doses efficaces ;
- la phase III d'essais cliniques est menée sur une population plus large de patients atteints par la maladie étudiée et a pour but de prouver l'efficacité et la tolérance du produit en comparaison à des produits déjà commercialisés ou des placebos, afin de préparer un dossier présentant suffisamment de données pour être présenté aux autorités réglementaires ;
- la soumission et l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- la commercialisation ;
- la pharmacovigilance afin de contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés ;
- une phase IV d'essais cliniques post-AMM est régulièrement menée afin de contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés.

La Société ne peut garantir que les résultats des tests, essais pré-cliniques 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 conduit actuellement des études d'innocuité (toxicologie et carcinogénicité) sur IVA337, son candidat médicament le plus avancé, nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM en Europe et aux Etats-Unis. Tout échec ou résultat ambigu à l'issue de ces études pourrait retarder le développement d'IVA337 voire entraîner l'arrêt de son développement.

Par ailleurs, compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société et des risques inhérents à la recherche et au développement de nouveaux médicaments ainsi que des dispositions réglementaires et législatives contraignantes qui encadrent son activité, 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.

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.

4.1.2 Risques liés aux essais cliniques

La Société mène actuellement deux programmes cliniques : IVA337, dont les résultats cliniques dans la NASH et la SSc sont attendus au cours de l'année 2018, et IVA336, dont l'entrée en phase I/II est prévue au cours du deuxième trimestre 2017.

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, 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 autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement des produits concernés.

Par ailleurs dans le cadre de ces essais cliniques, la Société pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients notamment sur IVA337 dans la NASH et la SSc compte tenu du nombre important de patients requis et de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications. Ces difficultés pourraient avoir pour conséquence d'allonger sensiblement la durée des essais cliniques envisagés. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Les résultats obtenus lors des phases pré-cliniques 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'attendu 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.

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.

4.1.3 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

La Société envisage de conclure des accords de collaboration et/ou des accords de licence avec des groupes pharmaceutiques avant le lancement des études cliniques de phase III pour son candidat médicament IVA337 et potentiellement dès la phase pré-clinique pour les produits issus de son portefeuille pré-clinique afin de bénéficier des ressources (financières et logistiques) et des compétences nécessaires d'un partenaire qui se chargera de mener à bien le développement, la production et la commercialisation des produits de la Société.

La Société pourrait rencontrer des difficultés dans sa recherche de partenaires pour son candidat médicament IVA337. De fait, l'arrêt du développement de certains médicaments relevant du sous-type PPAR γ , qui est un des isoformes activés par l'IVA337, ou des doutes existants quant à l'innocuité d'un médicament relevant du sous-type PPAR γ pourraient 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 qu'IVA337.

Si la Société ne parvenait pas à conclure de tels accords, 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. La réalisation d'un tel risque pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III pour IVA337 et retarder ou remettre en cause le développement des produits issus de son portefeuille pré-clinique et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Par ailleurs, même si la Société parvenait à conclure de tels accords, ils pourraient être conclus à des conditions économiquement moins favorables que celles anticipées par la Société.

Dans l'hypothèse où ces accords seraient conclus, ils pourraient être résiliés ou ne pas être renouvelés par les partenaires, ou encore, ne pas être pleinement respectés par ces derniers. 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 ces partenaires aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement, ses résultats et ses perspectives.

4.1.4 Risques liés au maintien et/ou à l'exécution du partenariat conclu avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un partenariat de recherche avec AbbVie (le « **Partenariat AbbVie** ») qui prévoit le versement par AbbVie à la Société d'honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans en contrepartie de prestations de service dont les spécifications doivent être arrêtées dans des demandes de prestation ad hoc. Dans ce cadre, la Société et AbbVie ont conclu des demandes de prestations portant sur deux programmes de recherche : le projet ROR γ pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. Les revenus générés par ce Partenariat AbbVie représentent l'essentiel du chiffre d'affaires de la Société et a représenté, à titre d'illustration, 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour l'exercice clos au 31 décembre 2016. Par ailleurs, conformément au contrat signé entre les deux parties, la Société pourra recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes pour le projet ROR γ . Trois paiements d'étape respectivement d'un million d'euros, deux millions d'euros, et deux millions et cinq cent mille euros ont ainsi déjà été versés à la Société en décembre 2015, en avril 2016 et en janvier 2017. Dès lors si le Partenariat AbbVie venait à être résilié pour quelque raison que ce soit, si le développement d'un des projets de recherche, notamment le projet ROR γ était suspendu ou arrêté par AbbVie ou si le Partenariat AbbVie n'était pas renouvelé, cela aurait un effet défavorable significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.5 Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs dans le cadre de partenariats

La Société a conclu plusieurs partenariats de recherche et de développement de candidats médicaments, notamment le Partenariat AbbVie et le partenariat avec Boehringer Ingelheim (ci-après « **BI** ») (se référer au chapitre 22 « Contrats Importants » du présent document de référence). Aux termes de ces partenariats, la Société sera en droit de recevoir des subventions de recherche, des paiements d'étapes et/ou des redevances sur les ventes des produits en fonction de l'atteinte d'objectifs contractuellement pré-définis. A titre d'illustration, en application du partenariat avec BI, le montant total des subventions de recherches et autres paiements d'étapes (hors redevances sur les ventes) pourrait atteindre 170 millions d'euros en supposant que l'ensemble des objectifs contractuellement prévus soient atteints. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.6 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : IVA337 et IVA336

IVA337, candidat médicament pour le traitement de la NASH et de la SSc et IVA336, 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. Les autres produits de la Société issus de son portefeuille pré-clinique en oncologie (Yap-Tead, NSD2 et le projet Epicure) sont encore à des stades très précoces de développement.

Le développement d'IVA337 et d'IVA336 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. L'avenir de la Société dépendra en grande partie des résultats obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur IVA337 prévus au cours de l'année 2018 dans la NASH et la SSc et des essais cliniques de phase I/II sur IVA336, dont les résultats sont attendus pour le deuxième trimestre 2018, qui permettront à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur IVA337 et la poursuite des études cliniques pivotales de phase III sur IVA336. Si la Société ne parvient pas à développer puis à commercialiser directement ou par l'intermédiaire de partenaires IVA337 et/ou IVA336, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

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

En Europe et aux Etats-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 des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau candidat médicament, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain. L'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit par ailleurs ni systématiquement ni immédiatement à l'obtention d'une AMM dans d'autres pays.

Afin d'accélérer ce processus, la Société envisage de solliciter auprès de l'*European Medicines Agency* (« **EMA** ») une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour son candidat médicament IVA337 dans le traitement de la SSc et pourra aussi solliciter le bénéfice de procédures d'autorisation de mise sur le marché accélérées auprès des autorités réglementaires compétentes pour ses autres candidats médicaments dans le traitement de maladies orphelines, en particulier IVA336 dans le traitement de certaines formes de MPS. 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.

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 obtenu, une AMM peut être suspendue, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication.

Enfin, 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.

4.1.8 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 Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir un taux de remboursement des médicaments satisfaisant.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir qu'elle pourra obtenir des niveaux de prix et des taux de remboursement aussi élevés que ceux octroyés à d'autres médicaments prescrits dans le traitement de la SSc ou des différentes formes de MPS, du fait notamment que ces médicaments reposent sur une approche thérapeutique différente de celles sur lesquelles se fondent les candidats médicaments développés par la Société.

La possibilité pour la Société de recevoir des redevances de ses futurs partenaires industriels sur la vente de ses candidats médicament, notamment IVA337, et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur les candidats médicaments qu'elle entend commercialiser en direct, notamment IVA336 dépendra de ces conditions de remboursement. Si un retard dans la procédure de négociation de prix entraîne 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 accepté 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.

4.1.9 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 leur permettant de commercialiser les candidats médicaments développés par la Société, l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payeurs pourrait se révéler plus longue qu'anticipée.

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 et les patients ;
- 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 ;
- 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 IVA337 et IVA336 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.

4.1.10 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 Etats-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.

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 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 et VI, 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.

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 Etats-Unis. Les autorités réglementaires 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. Cependant, les autorités réglementaires compétentes pourront dans certains cas autoriser des médicaments similaires avant la fin de la période d'exclusivité. Si le statut de médicament orphelin d'IVA337 pour le traitement de la SSc venait à être retiré, notamment s'il était établi, préalablement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché 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. De même le candidat médicament IVA336 pourrait ne pas obtenir le statut de médicament orphelin pour les indications visées en MPS.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources financières, industrielles ou commerciales additionnelles en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits et par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société.

La survenance de tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

4.1.11 Risques liés au caractère dangereux de certaines activités de la Société

Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats médicaments, la Société est amenée à manipuler des substances dangereuses. Certains salariés de la Société sont ainsi exposés à des risques chimiques, biologiques et radiologiques. Au cours de leurs manipulations, les chercheurs de la Société sont notamment amenés à :

- entrer en contact avec des radioéléments dont l'achat et les manipulations sont soumis soit à l'autorisation de l'Agence de Sécurité Nucléaire (ASN) soit au régime de déclaration au titre de la réglementation relative aux installations classées pour la protection de l'environnement ;
- manipuler des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). L'innocuité pour les manipulateurs de ces substances est contrôlée par la Commission de Génie Génétique ;
- mener des expérimentations in vivo, ce qui nécessite un agrément délivré par la Direction des Services Vétérinaires (DSV) ; et
- effectuer des recherches nécessitant l'utilisation de prélèvements humains. Ces recherches sont soumises à des demandes d'autorisations auprès des autorités compétentes pour juger de leur intérêt, de la bonne information des patients et de la gestion des informations recueillies lors des prélèvements.

En cas de non-respect des lois et règlements en vigueur, la Société pourrait être soumise à des amendes voire être contrainte de suspendre temporairement ou définitivement les activités concernées. En cas de contamination accidentelle, de blessures ou d'autres dommages, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée, ce qui pourrait nuire à son activité, et ce, bien que la Société bénéficie d'une couverture d'assurances couvrant les risques inhérents à son activité.

Le non-respect de ces 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.

4.2 RISQUES LIÉS À L'ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

4.2.1 La Société pourrait être exposée à un risque de défaut de ses sous-traitants et fournisseurs

4.2.1.1 La Société a recours à des sous-traitants pour la fabrication de ses candidats médicaments

À la date du présent document de référence, la Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais cliniques et pré-cliniques et doit recourir en grande partie à des CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) tels que les sociétés Synkem SAS (CordenPharma), Almac Group Limited, Catalent Pharma Solutions et le groupe Delpharm sur IVA337 et Docteur Reddy's Laboratories Limited sur IVA336 (se référer au chapitre 22 du présent document de référence) pour la fabrication de ses candidats médicaments, notamment la synthèse des molécules et le conditionnement 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 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 auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait ses candidats médicaments elle-même, à savoir :

- le non-respect des normes réglementaires 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.

Si des candidats médicaments fabriqués par des prestataires tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être infligées à la Société. 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 4.3.4 « Risques relatifs 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, il pourrait lui être demandé de procéder à une nouvelle validation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. 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 forcée 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.

4.2.1.2 La Société a recours à des 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 IVA337 à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*), tels que Citoxlab et Envigo (anciennement Huntingdon) respectivement pour les études de toxicologie et de carcinogénicité relatives à IVA337, Pivotal S.L. et Clinmark SP.ZO.O pour le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc, Eurofins Optimed pour le monitoring de l'étude clinique de phase I de pharmacocinétique sur l'IVA337 et Keyrus Biopharma pour le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Par ailleurs, la Société fera aussi appel à des sous-traitants pour la conduite d'études précliniques et cliniques sur IVA336. La Société dépend et dépendra donc sur ces deux programmes de la bonne exécution et du respect des engagements contractuels pris par ces CROs.

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 IVA337 et IVA336, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication ou l'« *ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice* ») imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

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

4.2.1.3 L'approvisionnement en matières premières spécifiques et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et pré-cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti

La Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement en diverses matières premières nécessaires pour la production des lots expérimentaux nécessaires à la conduite de ses essais cliniques et précliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules). Plus particulièrement, la Société est dépendante de trois fournisseurs qui fabriquent trois matières premières nécessaires à la synthèse de la molécule IVA337 et n'a pas, à la date du présent document de référence, encore identifié et sécurisé une source d'approvisionnement alternative. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études 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.

4.2.2 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution

4.2.2.1 La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution

La Société ne dispose pas à ce jour de l'infrastructure requise pour la vente, le marketing et la distribution de ses candidats médicaments notamment de ses programmes les plus avancés IVA337 et IVA336. Elle prévoit de déployer un dispositif de marketing et de vente, lui permettant de commercialiser en propre son candidat médicament IVA336 et anticipe de recourir à des partenaires de l'industrie pharmaceutique pour la commercialisation d'IVA337.

Dans le premier cas, la Société devra mettre en place sa propre infrastructure 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. 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 et dans le recrutement d'une équipe qualifiée de vente et de marketing, cela pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le second cas, la Société serait 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 tous 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.

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.

4.2.3 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 Etats-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 et à la prévalence ainsi induite d'alternatives génériques ;
- 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.

En particulier, le développement de la Société pourrait nécessiter son implantation aux Etats-Unis afin d'améliorer son accès à certains marchés, notamment celui de la NASH, ce qui pourrait, outre les risques mentionnés ci-dessus, engendrer des dépenses importantes et nécessiter d'adapter son organisation. Si la Société ne parvenait pas à rentabiliser ses dépenses ou à mettre en place une structure adaptée, ceci pourrait avoir un effet défavorable sur son développement, son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats.

4.2.4 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, 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.

4.2.5 La Société pourrait perdre des collaborateurs clefs et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants, et de son personnel scientifique qualifié, en particulier de Frédéric Cren et Pierre Broqua, deux des fondateurs de la Société et de Jean Volatier, Directeur administratif et financier de la Société. A ce titre, la Société a souscrit une assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès).

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.

La Société a mis en place, notamment, un système de motivation et de fidélisation de son personnel sous la forme d'un accord de participation, d'un accord d'intéressement et d'un plan d'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise.

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.

4.2.6 Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information et risques d'attaques informatiques

Afin de préserver la sécurité des systèmes d'information et protéger leurs utilisateurs, la Société a formalisé des règles régissant leur utilisation (charte informatique et procédures de contrôle interne) et dont l'objet est de préciser les principales précautions et recommandations d'usage que tout utilisateur doit observer dans l'utilisation des systèmes d'information au sein de la Société.

Cependant, la Société ne peut garantir que les utilisateurs respectent ces règles et que ces dernières soient suffisantes pour éviter des risques d'attaques informatiques, de perte des données sensibles, d'une discontinuité de l'exploitation et d'une mise en jeu de la responsabilité de la Société. Ces risques pourraient, en cas de survenance, avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.2.7 Risques d'espionnage industriel

Compte tenu de son activité hautement technologique et innovante, de ses projets de recherche et développement avancés et susceptibles de lui conférer un avantage concurrentiel sur son marché, la Société est exposée à un risque d'espionnage industriel.

Une divulgation ou un vol du contenu de ses recherches scientifiques déposséderaient la Société de sources de revenus potentiels et affecteraient l'activité de cette dernière.

Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un impact défavorable sur la Société, ses perspectives, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

4.3.1 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

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 autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM ») en France, l'*European Medicines Agency* (« EMA ») en Europe ou la *Food and Drug Administration* (« FDA ») aux Etats-Unis ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde. Parallèlement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les autorités de santé encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. En particulier, les autorités de santé et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité

d'un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dès lors, le processus d'autorisation, long et coûteux, peut durer sur plusieurs années sans garantie de résultat.

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.

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

4.3.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des candidats médicaments de la Société

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 administrative. L'organisation d'études précliniques et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention d'une telle autorisation de mise sur le marché.

Les programmes de la Société se situent à différentes phases de développement : phases cliniques pour ses candidats médicaments IVA337 et IVA336 et phases précliniques pour ses autres produits issus de son portefeuille.

Dans le cadre de ses activités de développement préclinique, la Société doit respecter de nombreuses réglementations en matière de sécurité, de santé et d'environnement.

Dans le cadre de ses activités de développement clinique, la Société doit obtenir les autorisations nécessaires auprès des autorités réglementaires compétentes, notamment des comités d'éthique, pour le lancement de chaque étude clinique. L'ensemble des données de développement clinique recueillies sur IVA337 et IVA336 par la Société font l'objet lors d'une demande d'autorisation d'essais cliniques d'une évaluation par les autorités réglementaires compétentes. Ces autorités réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais ou des développements cliniques, sur un ou plusieurs candidats médicaments développés par la Société, 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. La Société pourrait décider, sur la demande ou non des autorités réglementaires, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et/ou graves. Des complications et autres événements indésirables, pourraient se produire lors des essais et pourraient dès lors nécessiter de la part de la Société de retarder ou d'interrompre les phases de développement d'IVA337 et IVA336 dans les indications ciblées.

Par ailleurs, les données provenant des essais précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes entre les experts médicaux, les autorités réglementaires compétentes et la Société, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. 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. Des modifications de la réglementation pendant le développement des candidats médicaments de la Société et leurs examens réglementaires peuvent entraîner des retards, un refus ou un retrait des autorisations.

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 en temps correspondant, ou leur poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires engagées permettent d'aboutir.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever avec succès ses essais précliniques sur les produits de sa plateforme préclinique et ses essais cliniques sur IVA337 et IVA336 pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.3.3 Risques spécifiques liés à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

4.3.3.1 Risques spécifiques liés à l'acquisition et la protection des droits de propriété intellectuelle

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à protéger par des droits de propriété intellectuelle, les éléments de son activité lui assurant l'exclusivité d'exploitation de ses technologies.

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 brevet, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée à l'avance. Il n'y a pas non plus de 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.

En Europe et aux Etats 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.

En outre, l'obtention, le maintien et la protection des brevets pourraient se révéler coûteux.

La Société entend continuer sa politique de recherche et de protection de l'innovation. Il n'existe cependant pas de garantie que les résultats de ces recherches pourront faire l'objet d'une protection par le droit de la propriété intellectuelle.

La Société est également vigilante sur les technologies potentiellement intéressantes pour son activité afin de conclure des accords de collaboration ou de licence sur ces technologies. Le résultat de cette veille et des négociations éventuellement engagées peuvent ne pas aboutir à la conclusion d'accords.

La protection d'éléments importants pour le développement de la Société, comme le nom commercial ou la désignation des produits, passe également par le dépôt ou l'acquisition de marques. Il n'y a pour autant pas de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un enregistrement de marque compte tenu des droits antérieurs de tiers et des incertitudes liées à la réglementation propre à chacun des pays dans lesquels elle est déposée.

Par ailleurs, les partenariats, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir, le cas échéant, les tiers concernés revendiquer des droits de propriété intellectuelle sur les inventions, technologies, résultats des recherches de la Société.

Concernant les salariés de la Société, il existe un risque qu'ils 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.

4.3.3.2 Risques spécifiques liés au maintien en vigueur de droits de propriété intellectuelle enregistrés

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.

4.3.3.3 Risques spécifiques liés à la violation de droits de propriété intellectuelle

Pour la réussite de son activité, la Société doit être en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci ne portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de tiers, et sans que des tiers ne portent atteinte aux droits de propriété intellectuelle de la Société.

1. Risques de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers par la Société

La Société a procédé, et continue de procéder, aux études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de mettre sur le marché ses différents produits. Avec l'aide de son cabinet conseil en propriété industrielle, elle maintient notamment une veille sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

Toutefois, la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- 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'agiraient 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 ;
- 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.

Un litige intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts très substantiels et compromettre sa réputation et sa situation financière. En effet, si ces poursuites étaient menées à leur terme et devaient se solder en défaveur de la Société, cette dernière pourrait être contrainte de devoir cesser l'utilisation des droits de propriété intellectuelle visés et d'interrompre (sous astreinte) ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou des procédés visés par ces procès, ce qui affecterait de façon significative ses activités et ses résultats.

Certains concurrents disposant de ressources plus importantes que la Société, ceux-ci pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait donc affecter la faculté de la Société à poursuivre toute ou partie de son activité dans la mesure où la Société pourrait être contrainte :

- de cesser de vendre ou utiliser l'un de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée dans une zone géographique donnée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;

- de tenter 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
- de 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. Risques de violation de droits de propriété intellectuelle de la Société par des tiers

La Société ne peut garantir de manière certaine qu'elle pourra éviter les détournements ou utilisations non autorisées de ses droits de propriété intellectuelle et notamment ceux portant sur ses produits et sa technologie, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété intellectuelle. D'autres sociétés pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments de la technologie de la Société protégés ou non par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourra décider d'initier, si nécessaire, un contentieux judiciaire ou administratif afin de faire valoir le monopole conféré par ses droits de propriété intellectuelle (notamment ses brevets, marques ou noms de domaine), ses secrets commerciaux ou son savoir-faire en justice.

Tout litige pourrait entraîner des dépenses significatives, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la sanction recherchée.

3. Limites à la protection des secrets commerciaux et du savoir-faire de la Société

Il est également important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles et de ses secrets commerciaux. Or, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables, aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées, ou ses sous-traitants) concernant les recherches, le développement, la conduite de tests, la fabrication et la commercialisation de ses produits. Dans ces hypothèses, la Société exige généralement la signature d'accords de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par de tels accords de confidentialité.

Cependant, ces éléments n'offrent qu'une protection limitée et pourraient ne pas empêcher une divulgation ou une utilisation illicite par des tiers des secrets et savoir-faire détenus par la Société.

Rien ne permet donc de garantir que les tiers concernés ne violeront pas de tels accords et notamment (i) qu'ils préserveront la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société, (ii) qu'ils ne divulgueront pas les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou (iii) qu'ils n'utiliseront pas à leur profit ces secrets commerciaux.

En conséquence, 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, notamment :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés, contournés, transmis ou utilisés sans son autorisation ;
- que les concurrents de la Société 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.

4.3.4 Risques relatifs 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 de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

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.

À ce jour, la Société n'a fait l'objet d'aucune plainte ou poursuite sur ce terrain et a souscrit une assurance responsabilité comprenant l'indemnisation des dommages causés par des produits défectueux et pour chaque étude clinique des assurances légales couvrant les dommages subis par les patients et les intervenants participant à une étude clinique.

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.

4.3.5 Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels

La stratégie de la Société a notamment pour objectif de licencier certains de ses candidats-médicaments, notamment IVA337, à des groupes pharmaceutiques. La conclusion d'accords de licence dans ce cadre et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Néanmoins, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent le développement, la fabrication et la commercialisation des candidats médicaments de la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des accords ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces accords. De tels conflits pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.3.6 Risques liés à la perte du statut réglementaire de Jeune Entreprise Innovante

La Société bénéficie du statut fiscal de Jeune Entreprise Innovante (JEI) qui permet d'apporter un soutien significatif à des jeunes entreprises actives dans le domaine de la recherche et du développement en leur faisant bénéficier d'un certain nombre d'exonérations sociales et fiscales.

À ce titre, la Société bénéficie notamment d'une réduction de ses charges sociales et d'une faculté de remboursement anticipé de sa créance de crédit d'impôt recherche. Les avantages fiscaux procurés ne doivent pas dépasser les limites prévues par le règlement UE/1407/2013 concernant les aides dites de minimis, soit 200.000 euros par période de trois exercices fiscaux. La Société perdra définitivement ce statut au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 inclus.

En cas de non-respect d'une des conditions d'éligibilité (par exemple, celle relative à la détention de manière continue d'au moins 50% du capital de la Société par des personnes éligibles, telles que notamment des personnes physiques) ou si la Société n'est pas en mesure de respecter toute autre nouvelle condition qui serait imposée par la réglementation applicable, la Société pourrait perdre son statut de JEI, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats de la Société.

4.4 RISQUES FINANCIERS

4.4.1 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, 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.

Ainsi la Société a reçu en 2016 le remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2015 pour un montant de 3 121 171 euros et a comptabilisé un CIR d'un montant de 4 172 163 euros au titre des dépenses générées en 2016.

Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux pris en compte pour bénéficier du dispositif. L'Administration fiscale recommande aux sociétés de constituer un dossier scientifique 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 des CIR. Le risque d'une contestation de ces CIR ne peut donc en conséquence être écarté, étant précisé que le droit de reprise s'exerce jusqu'à la fin de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul du crédit d'impôt recherche.

La société a reçu fin février 2017 un rapport d'expertise de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR. Se référer à la note 2.6.5 *Événements postérieurs à la clôture* des comptes IFRS pour plus d'information sur ce rapport et la comptabilisation par la Société d'une provision de 346 milliers d'euros au titre de l'exercice 2016.

Si le CIR était remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats de la Société.

4.4.2 Risque de dépendance aux subventions versées par Abbott

Dans le cadre du rachat en août 2012 par la Société de la plateforme de recherche et développement d'Abbott, la Société bénéficie d'une subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels d'un montant total de 96 millions d'euros sur 5 ans, qui finance à ce jour la majorité des frais de fonctionnement de la Société. La poursuite des versements par Abbott est conditionnée au (i) maintien sur le site de Daix d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (ii) respect de l'utilisation des fonds destinés exclusivement au financement d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société. Le non-respect de ces conditions par la Société, le non versement ou la résiliation de l'APA par Abbott pour quelque autre raison que ce soit aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.4.3 Risques liés aux financements supplémentaires incertains

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 et devant être versée sur une période de 5 ans, (ii) au chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie et (iii) au remboursement de créances de CIR.

Le développement des programmes de la Société nécessite et nécessitera encore des investissements financiers importants portant notamment sur ses programmes cliniques (IVA336 et IVA337) et son portefeuille de programmes pré-cliniques (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure). La capacité de la Société à lever des fonds afin d'assurer la poursuite du développement de ses candidats médicaments est primordiale.

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. Le développement clinique des candidats médicaments de la Société est de plus en plus coûteux et encadré par des réglementations strictes. Il est donc difficile d'anticiper parfaitement l'ensemble des coûts liés aux développements pré-cliniques et cliniques alors que de nombreux produits de la Société sont encore à un stade précoce.

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 pré-clinique en oncologie ;
- les développements en cours se révélaient plus longs et plus coûteux qu'estimés à ce jour ;
- les autorités réglementaires demandaient à la Société des études complémentaires ou si les négociations avec les autorités prenaient du retard ;
- les coûts importants devaient être supportés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- la subvention d'Abbott était remise en cause en cas de non respect par la Société des conditions prévues au contrat ;
- la Société était dans l'incapacité d'établir des accords de collaboration ou accords de licences dans les délais envisagés.

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, notamment, elle pourrait être contrainte à :

- retarder voire 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 ;
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

4.4.4 Risque de liquidité

La Société estime ne pas être exposée à un risque de liquidité compte tenu de la trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2016, soit 24,9 millions d'euros, et des fonds levés en février 2017 dans le cadre de l'introduction en bourse, soit environ 48,5 millions d'euros par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 6,7%, et de l'option de surallocation à hauteur de 0,5 M€. Ces fonds devraient permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à mi-2019.

Toutefois, ces fonds pourraient ne pas se révéler suffisants pour faire face à un besoin de financement supplémentaire, ce qui requerrait alors de nouveaux financements dont la mise en œuvre et les conditions 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.

4.4.5 Risques sur les actions

Au 31 décembre 2016, la Société ne détenait pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

4.4.6 Risque de dilution

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). Au 31 décembre 2016, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation permettait la souscription de 1 225 300 actions nouvelles (post division de la valeur nominale par 100 décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016), générant alors une dilution égale à 12,2% sur la base du capital existant au 31 décembre 2016 et 10,9% sur la base du capital pleinement dilué (se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence).

Depuis cette date des salariés ont quitté l'entreprise et 221 BSPCE ne sont donc plus exerçables car devenus caducs. A la fin du mois de mars 2017, le nombre d'instruments donnant accès au capital attribués et en circulation est par conséquent de 1 203 200.

Dans la période du 20 au 27 mars 2017, les salariés de la Société ont pu exercer 5 579 BSPCE et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence. La société ISLS Consulting, titulaire de 1 500 BSA, les a également exercés durant cette période et 150 000 nouvelles actions ont été également créées. A la fin du mois de mars 2017, le nombre d'actions en circulation s'en est donc trouvé augmenté de 707 900, portant le nombre total à 16 444 477 actions. A cette même date, le nombre d'instruments donnant accès au capital attribués et en circulation est par conséquent de 495 300.

Le 18 avril 2017, après avoir pris acte de l'autorisation, donnée au Conseil d'Administration par l'Assemblée générale mixte des actionnaires en date du 30 septembre 2016 (17ème résolution), le Conseil d'Administration a définitivement décidé d'attribuer gratuitement un maximum de 162 300 Actions à des salariés de la Société (dont 152 300 actions effectivement attribuées à cette date et 10 000 actions supplémentaires susceptibles d'être attribuées par le Président Directeur Général), portant ainsi le nombre total des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à 657 600 permettant ainsi la souscription de 657 600 actions nouvelles générant alors une dilution égale à 4 % sur la base du capital existant constaté en Conseil d'Administration le 18 avril 2017 et 3,85% sur la base du capital pleinement dilué (se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence).

Dans le cadre de sa politique de motivation des dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, 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.

4.4.7 Risques 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 exclusivement composés d'OPCMV monétaires.

En matière d'endettement, la Société a souscrit des emprunts bancaires à taux zéro et à taux fixe.

La Société n'a pas 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.

4.4.8 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, ainsi que des expositions sur des clients.

Le risque de crédit de la Société est également dû 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.

4.4.9 Risques 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.

Cependant, l'exposition de la Société à ce risque de change dépendra essentiellement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus et supportera tout ou partie de ses charges. L'importance de ce risque dépendra des pays dans lesquels la Société mènera les développements de ses candidats médicaments, la commercialisation de ses produits, ainsi que de la devise dans laquelle elle devra régler ses dépenses opérationnelles. Si la Société est en mesure de développer ses activités industrielles et commerciales dans des pays hors de la zone euro, il est probable qu'elle réalisera et supportera, respectivement, un chiffre d'affaires et des charges dans d'autres devises. La Société envisagera alors la méthode la plus pertinente de suivi et de gestion de son risque de change. À l'avenir, si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions efficaces en matière de couverture de fluctuation des taux de change, sa rentabilité pourrait en être altérée.

4.4.10 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs

A la date du présent document de référence et depuis sa création, la Société n'a généré aucun déficit fiscal et ne dispose donc d'aucun déficit fiscal reportable. Néanmoins, la Société anticipe de générer un premier déficit fiscal au plus tôt au titre de l'exercice 2017.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majoré 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.

4.5 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 :

Risques couverts	Assureurs	Montants de garanties	Franchises	Échéance
<p>Limites contractuelles d'indemnité :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Bâtiments ou risques locatifs . Matériels et marchandises Non indexables <p>Dommage aux biens :</p> <ul style="list-style-type: none"> Capitaux tous dommages . Bâtiment ou risques locatifs . Matériels et marchandises . Biens personnels des employés . Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillothèque cellulaires et plasmides . Responsabilité de l'assuré en tant que locataire/Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire/recours des voisins et des tiers . Frais et pertes <p>Limites spécifiques de garanties :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Dommages électriques . Vol Matériel et Marchandises . Dommages bris de glaces . Dommages bris de machines . Dommages informatiques, bureautiques . Frais supplémentaires informatiques . Frais de reconstitution de médias . Transport . Marchandises stockées sous environnement contrôlé y compris marchandises réfrigérées . 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 . Evénements Naturels hors Cat.Nat. <p>Options :</p> <p>Revenus de Recherche et Développement</p> <ul style="list-style-type: none"> . Revenus et R&D . Période d'indénisation . Frais supplémentaires d'exploitation . Frais supplémentaires d'exploitation additionnels . Pertes financières consécutives à une modification de l'environnement contrôlé . Carence de fourniture d'énergie 	CHUBB	<p>9 000 000€</p> <p>9 000 000€</p> <p>23 550 679€</p> <p>19 850 607€</p> <p>2 500€</p> <p>9 057 953€</p> <p>2 012 879€</p> <p>5 032 196€</p> <p>503 220€</p> <p>100 644€</p> <p>30 193€</p> <p>402 576€</p> <p>201 288€</p> <p>251 610€</p> <p>503 220€</p> <p>20 000€</p> <p>150 000€</p> <p>20 000€</p> <p>503 220€</p> <p>3 000 000€</p> <p>12 mois</p> <p>2 000 000€</p> <p>500 000€</p> <p>250 000€</p> <p>150 000€</p>	<p>générale 25 161€</p> <p>dégats eaux 3 019€</p> <p>transport 1 000€</p> <p>3 019€</p> <p>3 019€</p> <p>3 019€</p> <p>3 019€</p> <p>25 000€</p>	01.01
<p>Responsabilité civile exploitation</p> <p>Tous dommages garantis confondus y compris dommages corporels dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Faute inexcusable/maladies professionnelles non reconnues par la sécurité sociale . Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus : <ul style="list-style-type: none"> - dommages immatériels non consécutifs . Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation) <p>Responsabilité Civile Professionnelle et Produits</p> <p>Tous dommages garantis confondus (y compris les "dommages corporels" et "dommages immatériels non consécutifs".</p> <p>(*) la gaantie "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 abaissée à 5 000 €.</p> <p>(**) Pour les sinistres survenant aux Eats-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 prcfrais de procès</p>	CHUBB	<p>7 500 000€</p> <p>par sinistre</p> <p>1 000 000€</p> <p>par victime et par année</p> <p>2 000 000€</p> <p>pa sinistre</p> <p>300 000€</p> <p>par année</p> <p>500 000€</p> <p>par année</p> <p>2 000 000€</p> <p>par année</p> <p>épuisables</p>	<p>corporel : néant</p> <p>10 000€(*)</p> <p>3 000€</p> <p>3 000€</p> <p>3 000€</p> <p>10 000€(**)</p>	01.01

<p>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)</p> <p>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</p>		<p>CHUBB</p> <p>2 250 000€</p> <p>2 000 000€</p> <p>500 000€</p> <p>250 000€</p> <p>50 000€</p> <p>50 000€</p> <p>250 000€</p> <p>250 000€</p> <p>250 000€</p>	<p>5 000€ par sinistre</p>	<p>01.01</p>
<p>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 accident Garantie bagages et effets personnels Garantie incident de voyage Garantie Responsabilité Civile vie privée</p>	<p>ACE</p>	<p>150 000€</p>		<p>01.01</p>
<p>Propriétaire non occupant Maison - 52 rue de Daix 21121 Incendie, dommages électriques sur bâtiment Tempête, grêle, neige, catastrophes naturelles Dégâts des eaux, Bris de glaces, Responsabilité Civile de propriétaire Détériorations suite à vol ou vandalisme vol Protection juridique sur les dommages garantis</p>	<p>AVIVA</p>		<p>Néant</p>	<p>01.01</p>
<p>Responsabilité des Dirigeants garantie maximum par année d'assurance</p>	<p>CHUBB</p>	<p>5 000 000€</p>	<p>Néant</p>	<p>01.01</p>
<p>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.</p>	<p>AVIVA</p>	<p>à concurrence de 25000€ maximum par sinistre Responsabilité Civile Incendie, Vol, Dommages tous accidents Défense pénale et recours</p>	<p>305€</p>	<p>01.01</p>

	CHUBB			Etats-Unis
		NASH - fin le 30/03/2018	FASST - fin le 31/12/2018	
Responsabilité de promoteur de recherches biomédicales				fin le 31/12/17 Garanties tous dommages 1 000 000 €
France				
Limite par patient		1 000 000€	1 000 000€	
Limite par protocole		6 000 000€	6 000 000€	
Allemagne				
Limite par patient		500 000€	500 000€	
Limite par protocole		5 000 000€	5 000 000€	
Italie				
Limite par patient		1 000 000€	1 000 000€	
Limite par protocole		5 000 000€	5 000 000€	
Espagne				
Limite par patient		250 000€	250 000€	
Limite par protocole		2 500 000€	2 500 000€	
Suisse				
Limite par patient		1 000 000CHF	1 000 000CHF	
Limite par protocole		10 000 000CHF	10 000 000CHF	
U.K.				
Limite par patient		5 000 000 GBP	5 000 000 GBP	
Limite de protocole		5 000 000 GBP	5 000 000 GBP	
Pologne				
Limite par patient		2 000 000€	500 000€	
Limite de protocole		2 000 000€	4 000 000€	
Pays Bas				
Limite par patient		650 000€	650 000€	
Limite par protocole		5 000 000€	5 000 000€	
Portugal				
Limite par patient		100 000€		
Limite par protocole		1 000 000€		
Autriche				
Limite par patient		500 000€		
Limite par protocole		3 000 000€		
République Tchèque				
Limite par patient		100 000€	100 000€	
Limite par protocole		500 000€	1 000 000€	
Etats-Unis				
Tous dommages		1 000 000€		
Belgique				
Limite par patient		650 000€		
Limite par protocole		3 500 000€		
Slovanie				
Limite par patient			1 000 000 €	
Limite par protocole			1 000 000 €	
Bulgarie				
Limite par patient			100 000€	
Limite par protocole			500 000 €	
Homme Clé	ACE			
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		

4.6 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015. La vérification de comptabilité est toujours en cours. Concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013, l'administration fiscale a adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par Abbott dans le cadre de l'*Asset Purchase Agreement* (tel que décrit dans la note 2.1.2 de l'annexe aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du document de base enregistré par l'AMF le 8 juillet 2016 sous le numéro I.16-066) au regard de la taxe sur les salaires. Le montant de la proposition de rectification s'élève à 611 K€ (majorations et intérêts de retard et compris).

La Société conteste cette proposition de rectification. Il est en outre précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* annexé à l'*Asset Purchase Agreement*, Abbott s'est engagé à indemniser la Société dans les conditions qui y sont décrites à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement comptable de la subvention versée par Abbott sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites.

Les provisions pour litiges sont présentées en note 2.4.11 *Provisions* de la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence. En 2016, elles s'élèvent à 346 K€ et concernent le CIR comme exposé dans la section 4.4.1 « Risques liés à l'accès au Crédit d'Impôt Recherche » du présent document de référence.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR

5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

5.1.1 Raison sociale et Dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est « Inventiva ».

5.1.2 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.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été immatriculée auprès du Tribunal de Commerce 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.

5.1.4 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 mixte 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.

5.1.5 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 qui détiennent respectivement 59,9% et 39,9% du capital et des droits de vote de la Société.

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 000m² 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 ROR γ 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 IVA337 dans le traitement des maladies fibrotiques.

Obtention de la désignation de médicament orphelin par l'EMA sur son candidat médicament IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique et de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Preuve du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS VI suite à la validation in vitro dans des cellules de patients atteints de MPS VI de l'activité du produit.

Conclusion d'un accord de collaboration avec l'Institut Curie sur le projet Epicure dans le domaine de l'immuno-oncologie et obtention d'une subvention par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) sur ce projet.

Développement du portefeuille de molécules dans le domaine de la modulation épigénétique.

Passage de la première étape du projet ROR γ en collaboration avec AbbVie.

Obtention du label FCPI (BPI).

Mise en place de l'offre de services de recherche en biologie qui a représenté avec le partenariat de recherche AbbVie un chiffre d'affaires de 3,3 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2014.

2015

Accord avec AbbVie pour l'utilisation de la plateforme FibrAssist.

Validation de l'approche thérapeutique sur le programme pré-clinique 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 Etats-Unis pour IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique.

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 sclérodémie systémique.

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 sclérodémie systémique avec IVA337.

Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA337 dans la NASH.

Nouvelles preuves du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS I, II et VI dans des modèles vitro et vivo. Approbation du brevet européen d'IVA336 dans ces indications.

Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA336 : préparation d'une étude de phase I/II chez des patients atteints de MPS VI.

Inclusion des premiers patients atteints de sclérodémie systémique dans l'étude de Phase IIb FASST.

Développement de l'offre de services de recherche en biologie qui a représenté avec le partenariat de recherche AbbVie un chiffre d'affaires de 4,9 millions d'euros au 31 décembre 2015.

2016

Sélection de plusieurs candidats précliniques ciblant le récepteur nucléaire ROR γ 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. La Société a reçu un paiement initial lors de la signature du partenariat et pourra aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape en fonction de l'avancement des recherches, du développement, de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourra aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

Lancement de l'étude de Phase IIb NATIVE (*NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy*) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337. L'étude visera notamment à démontrer l'innocuité et l'efficacité de deux doses d'IVA337 (800 et 1 200 mg/jour) sur une durée de 24 semaines et recrutera jusqu'à 225 patients dans 12 pays européens. Le critère d'évaluation principal sera l'amélioration de la composante histologique d'inflammation et de ballonnisation, sans aggravation de la fibrose. La fin du recrutement des patients est prévue en fin d'année pour des résultats mi-2018.

Délivrance du brevet Européen (phase régionale) de l'IVA336 pour le traitement de certaines formes de MPS.

Démonstration de l'activité d'IVA336 dans un modèle relevant de la MPS VI. Après avoir démontré qu'IVA336 est capable de diminuer l'accumulation de GAGs intracellulaires in vitro dans des cellules de patients et in vivo dans un modèle induit de MPS, de nouveaux résultats obtenus dans un modèle transgénique de souris MPS VI mimant la pathologie humaine montrent qu'IVA336 réduit l'accumulation intracellulaire des GAGs dans de nombreux organes et tissus non traités par l'enzymothérapie substitutive et améliore la mobilité des animaux.

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. Un contrat de collaboration entre la Société et l'Institut Curie dont l'objet sera de préciser les détails de la dévolution des résultats et des droits de propriété intellectuelle devrait être signé dans les prochains mois ;

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.

2017

Introduction 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, environ 48,5 M€ par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 6,7% et exercice partiel de l'option de surallocation. Le montant levé, diminué des commissions bancaires (2,6 M€) a été reçu respectivement le

16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation) pour un montant net de 45,9 M€. Avec un prix d'introduction de 8,5 euros, la capitalisation boursière d'Inventiva s'élevait à environ 133,3 M€ à l'issue de l'opération. Ces fonds devraient permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à mi-2019.

Randomisation des premiers patients de l'étude de Phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337.

Obtention en février 2017 d'un brevet aux États-Unis protégeant l'utilisation d'IVA336 pour le traitement de la MPS VI. Après la délivrance de ce brevet dans 30 pays européens, ce nouveau brevet aux États-Unis garantit à Inventiva l'exclusivité d'exploitation d'IVA336 sur tous ses marchés clés jusqu'en octobre 2034. Des demandes similaires sont en cours d'examen dans une vingtaine d'autres pays. Dans certains pays (notamment Europe, États-Unis, Japon) la durée de vie des brevets pourrait être prolongée de cinq ans au maximum pour compenser, le cas échéant, le temps nécessaire pour réaliser les essais cliniques et obtenir une autorisation de mise sur le marché d'IVA336. Par ailleurs, Inventiva a déposé d'autres demandes de brevet, en Europe et aux États-Unis, afin de protéger l'utilisation d'IVA336 pour le traitement d'autres formes de mucopolysaccharidoses (MPS). Ces demandes de brevet sont également en cours d'examen.

Recrutement du 100^{ème} patient dans son étude de Phase IIb FASST. Démarré en décembre 2015, le recrutement atteint ainsi 75% du nombre total des patients à recruter et est en bonne voie pour être finalisé au second semestre 2017.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants (se référer également au paragraphe 10.2.2 du présent document de référence) :

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2014
Immobilisations incorporelles	26	413	214
Immobilisations corporelles	202	556	1 078
TOTAL	228	969	1 292

Toutes les dépenses de recherche et développement clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux investissements au cours des trois derniers exercices sont les suivants:

- au cours de l'exercice 2016, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 146 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires (se référer à la note 2.4.2 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel IFRS » du présent document de référence).
- au cours de l'exercice 2015, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 381 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires pour un montant de 358 K€ (se référer à la note 2.4 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du document de base enregistré par l'AMF le 8 juillet 2016 sous le numéro I.16-066).
- au cours de l'exercice 2014, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 311 K€, à des travaux d'agencement

pour un montant de 291 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de logiciels et logiciels pour un montant de 214 K€ (se référer à la note 2.4 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du document de base enregistré par l'AMF le 8 juillet 2016 sous le numéro I.16-066).

5.2.2 Principaux investissements en cours et mode de financement

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} janvier 2017.

5.2.3 Principaux investissements futurs

A la date du présent document de référence, la Société ne prévoit pas de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes.

6. APERÇU DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ

6.1 PRESENTATION GENERALE D'INVENTIVA

Inventiva est une société biopharmaceutique disposant de plusieurs candidats médicaments au stade clinique et préclinique dont l'objectif est de développer et de mettre à disposition des patients de nouvelles thérapies. Les efforts du département de Recherche et Développement (« **R&D** ») de la Société portent sur trois axes prometteurs que sont les maladies fibrotiques, qui sont à l'origine de 45% des décès dans les pays développés¹, le traitement de certaines formes de maladies lysosomales et l'oncologie, avec pour priorité le développement d'indications dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la réglementation en vigueur permettent un développement accéléré.

La Société a été créée en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua². La Société a commencé ses activités opérationnelles en août 2012 à compter du rachat d'une plateforme intégrée de R&D et d'un portefeuille de candidats médicaments appartenant à deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., acquises par le Groupe Solvay en 2005 puis rachetées par Abbott en 2010 (ci-après « **Abbott** »). Cette plateforme comprend des laboratoires de 12.000m² situés près de Dijon (Bourgogne, France), des équipements et une chimiothèque de 240.000 molécules. Par ailleurs la Société bénéficie d'une subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels assurés par Abbott jusqu'au 10 avril 2017 pour un montant total de 96 millions d'euros sur une période de cinq ans et qui finance à ce jour la majeure partie de ses coûts de fonctionnement (se référer au chapitre 9 du présent document de référence).

Du fait de cette acquisition, la Société exerce ses activités conformément aux standards de qualité des leaders de l'industrie pharmaceutique tout en conservant une structure dont la dimension plus réduite alliée à la souplesse de gestion, lui permet une meilleure réactivité et un format adapté au développement de molécules thérapeutiques innovantes.

A la date du présent document de référence, l'équipe de la Société comprend 105 salariés dont 86 directement impliqués dans les activités de R&D, avec en moyenne plus de 15 années d'expérience dans le domaine pharmaceutique. L'équipe de direction de la Société bénéficie d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des biotechs. La Société dispose aussi de comités scientifiques internationaux de premier plan composés de spécialistes reconnus dans leurs domaines respectifs (voir sections 6.4.2.4, 6.4.3.4 et 6.5.5 du présent document de référence).

La Société a développé une expertise reconnue dans le domaine des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription et de la modulation épigénétique, sources de cibles thérapeutiques innovantes. Cette expertise couplée à sa plateforme de recherche, comprenant des équipes de biologie, des équipements de criblage, des ressources de chimie, ADME et pharmacologie ainsi que sa propre chimiothèque de 240.000 molécules, permet à la Société de développer un flux régulier de candidats médicaments. Le portefeuille de candidats médicaments est riche et diversifié avec deux produits (IVA337 et IVA336) en phase clinique, un partenariat de recherche prometteur avec AbbVie dont le projet ROR γ dans le traitement des maladies auto-immunes a débuté une étude clinique de phase I en décembre 2016 ainsi que plusieurs projets innovants au stade préclinique. La Société a aussi acquis une grande expérience dans le domaine de la fibrose ce qui lui a permis de mettre en place deux collaborations pluriannuelles, une avec AbbVie dans le domaine de la fibrose du foie et une seconde avec Boehringer-Ingelhem (BI) dans le domaine de la Fibrose Idiopathique Pulmonaire (IPF).

Dans le cadre de ses programmes de R&D, la Société a conclu des partenariats académiques avec des centres universitaires et des instituts de recherche de renom, notamment l'Institut Curie (Paris, France), l'Institut Necker (Paris, France), l'Hospital's Children of Boston (Boston, USA), l'University College de Londres (Londres, Royaume-Uni) et l'Université de Newcastle (Newcastle, Royaume-Uni).

¹ Source: *The Journal of Clinical Investigation; Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases; March 2007*

² Frédéric Cren et Pierre Broqua détiennent respectivement 59,9% et 39,9% du capital et des droits de vote de la Société.

6.1.1 Portefeuille produit de la Société

Les programmes cliniques et précliniques de la Société sont les suivants :

- IVA337, candidat médicament anti-fibrotique en phase clinique IIb pour le traitement de la SSc et de la NASH ;
- IVA336, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses notamment la MPS I, la MPS II et la MPS VI dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer pour la MPS VI à partir du deuxième trimestre 2017 ;
- YAP/TEAD, sur des inhibiteurs de l'interaction des facteurs de transcription YAP et TEAD, en phase de recherche, pour traiter le cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques ;
- NSD2, sur des inhibiteurs d'une enzyme épigénétique NSD2, en phase de recherche, pour traiter le cancer du myélome multiple ; et
- le projet Epicure sur des inhibiteurs de deux cibles épigénétiques, en phase de recherche avec l'Institut Curie, pour une application thérapeutique en immuno-oncologie.

Les partenariats de recherche et de développement menés par la Société sont les suivants :

- le projet ROR γ avec AbbVie ayant pour objectif la découverte de candidats cliniques inhibiteurs du récepteur nucléaire ROR γ pour le traitement de maladies auto-immunes, dont un premier candidat clinique est entré en phase I ;
- le projet dans la fibrose avec AbbVie, en phase de recherche, ayant pour objectif la validation de nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine de la fibrose hépatique; et
- le partenariat avec Boehringer-Ingelheim, en phase de recherche, ayant pour objectif la découverte de nouveaux traitements pour l'IPF.

Programme	Indication	Etat d'Avancement	Partenaire Commercial
Programmes cliniques			
IVA337	▶ Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NASH)	▶ Phase IIb	
IVA337	▶ Sclérodémie Systémique (SSc)	▶ Phase IIb	
IVA336	▶ Mucopolysaccharidoses de type VI (MPS VI)	▶ Phase I/II (en preparation)	
Programmes précliniques en oncologie			
YAP/TEAD	▶ Mésothéliome malin, cancer du poumon	▶ Discovery	
NSD2	▶ Myélome Multiple	▶ Discovery	
EPICURE	▶ Immuno-oncologie	▶ Recherche	
Programmes collaboratifs			
ABBV-553	▶ Psoriasis modéré à sévère	▶ Phase I	
Cible non communiquée	▶ Fibrose Idiopathique Pulmonaire (IPF)	▶ Recherche	

6.1.1.1 IVA337

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme cellulaire et de la fibrose, ils agissent par l'intermédiaire de trois sous-types, PPAR α , δ et γ . IVA337, nouvelle entité chimique, qui a la particularité d'agir sur ces trois sous-types, est un modulateur panPPAR de nouvelle génération.

A l'origine découvert par les Laboratoires Fournier et développé par Solvay Pharmaceuticals pour le traitement des patients atteints du diabète de type 2 (T2DM), le programme clinique IVA337 a été arrêté par Abbott pour des raisons stratégiques malgré des résultats de phase IIa positifs en terme d'efficacité et de tolérance. A la suite du rachat du produit à Abbott, la Société a procédé à une analyse du potentiel du mécanisme d'action d'IVA337 dans le T2DM et plusieurs maladies fibrotiques. Etant donné le besoin médical, la forte concurrence dans le T2DM et les résultats positifs d'IVA337 dans de nombreux modèles relevant de la fibrose, la Société a décidé de poursuivre le développement d'IVA337 dans le traitement des maladies fibrotiques telles que la Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NASH) et la Sclérodémie Systémique (SSc). La propriété intellectuelle d'IVA337 appartient en totalité à la Société et les brevets protègent la molécule IVA337 et son utilisation pour le traitement des fibroses, y compris l'utilisation dans le traitement de la NASH et de la SSc.

A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, IVA337 est le premier candidat médicament anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son activité panPPAR. IVA337 a été conçu pour activer de façon modérée et équipotente les trois sous-types PPAR (PPAR α , PPAR δ , PPAR γ) impliqués dans les processus fibrotiques. Comme démontré par les études précliniques réalisées par la Société, la combinaison de l'action de ces trois isoformes PPAR devrait permettre à IVA337 de ralentir, interrompre et voire inverser la progression de la fibrose. IVA337 a démontré des propriétés anti-fibrotiques dans plusieurs tissus et organes dont le foie, la peau, le poumon et le rein. Il offre ainsi des perspectives thérapeutiques dans la NASH, maladie hépatique chronique qui associe une accumulation de graisse dans le foie, une inflammation et une dégénérescence des cellules hépatiques pouvant mener à une cirrhose voire à un cancer hépatocellulaire. Il offre également des perspectives thérapeutiques dans la SSc qui se caractérise par une fibrose et une oblitération vasculaire dans la peau, les poumons, le cœur, l'appareil digestif et les reins conduisant à une défaillance de ces organes vitaux.

Au cours d'essais précliniques et cliniques, IVA337 a démontré une bonne tolérance, un excellent profil de sécurité et un effet bénéfique sur plusieurs paramètres métaboliques démontrant son potentiel thérapeutique dans les désordres métaboliques associés à la NASH :

- amélioration de l'insulino-résistance (IR) ;
- baisse des TG ou triglycérides, une catégorie de lipides dont un taux élevé est associé à des dépôts lipidiques dans les organes et en particulier le foie ;
- augmentation de l'adiponectine, une adipocytokine anti-inflammatoire jouant un rôle positif sur la sensibilité à l'insuline ; et
- augmentation du cholestérol HDL ou bon cholestérol.

La Société considère que ces effets métaboliques positifs cumulés aux effets anti-fibrotiques hépatiques du produit positionnent idéalement IVA337 comme un candidat médicament pour le traitement des patients atteints de la NASH, maladie dont le marché est évalué entre 35 milliards et 40 milliards de dollars³.

Sur la base de ces études, la Société vient d'initier en Europe l'étude de phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) afin de démontrer l'efficacité d'IVA337 chez des patients atteints de cette pathologie. Cette étude permettra en cas de résultats positifs de débiter une étude pivotale de phase III au plus tôt au cours du premier semestre 2019 en Europe et aux Etats-Unis.

Les effets anti-fibrotiques d'IVA337 notamment dans la peau, le poumon et le rein, ouvrent également la voie pour le traitement d'autres pathologies fibrotiques. Ainsi la Société a décidé de développer IVA337 comme le premier traitement pouvant retarder voire arrêter la progression de la SSc, maladie pour laquelle IVA337 a obtenu en Europe et aux Etats-Unis le statut de médicament orphelin et dont le marché présente

³ Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

un potentiel commercial important (il est par exemple estimé aux Etats-Unis à plus de 1 milliard de dollars⁴). Une étude de Phase IIb (étude FASST : For a Systemic Sclerosis Treatment) dont le protocole suit les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) est actuellement en phase de recrutement. En cas de résultats positifs, la Société projette de débiter une unique étude pivotale de phase III dès le premier semestre 2019 en Europe et aux Etats-Unis. La Société considère que cette étude de phase III, si positive, soutiendra la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces deux zones géographiques.

En parallèle des études cliniques de phase IIb, la Société conduit les dernières études réglementaires d'innocuité qui seront nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM d'IVA337 en Europe et aux Etats-Unis ce qui devrait permettre une mise sur le marché dès la fin de l'étude pivotale de phase III.

Par ailleurs, la Société envisage, en cas de résultats positifs de l'étude FASST, de discuter avec les autorités réglementaires européennes la possibilité d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'IVA337 au cours du second semestre 2019, en se fondant sur l'existence d'un besoin médical non satisfait pour le traitement des patients atteints de SSc, permettant ainsi une commercialisation anticipée du produit en parallèle de la réalisation de l'étude pivotale de phase III.

6.1.1.2 IVA336

IVA336 est le second candidat médicament le plus avancé de la Société. IVA336 a été découvert par les Laboratoires Fournier et initialement développé, en collaboration avec GSK, jusqu'en phase II dans le traitement des thromboses post-opératoires. Les droits sur le programme ont été rendus aux Laboratoires Fournier à la suite de l'interruption de son développement. Après le rachat du produit à Abbott et l'analyse de son mécanisme d'action, la Société a découvert et démontré son potentiel dans le traitement de plusieurs formes de mucopolysaccharidoses (MPS), notamment la MPS I (syndrome de Hurler-Sheie), la MPS II (syndrome de Sly) et la MPS VI (syndrome de Maroteaux Lamy). Les données générées par la Société ont permis d'obtenir des brevets qui appartiennent en totalité à la Société et qui protègent l'utilisation de la molécule IVA336 pour le traitement de la mucopolysaccharidose.

Les MPS sont des maladies génétiques dégénératives de l'enfant caractérisées par le fonctionnement anormal d'un des enzymes contenus dans le lysosome à l'origine d'une accumulation néfaste de glycosaminoglycans (GAGs) ou mucopolysaccharides dans les cellules, les tissus et les organes. Ceci affecte les capacités et l'apparence physiques, le fonctionnement des organes et, dans certains types de MPS, le développement mental des enfants atteints. Dans les formes sévères, les premières manifestations apparaissent entre les âges de 6 mois et 2 ans et s'accroissent progressivement. Ces premières manifestations touchent les os et les articulations, la moelle épinière, les yeux, le système digestif, le cœur et les voies respiratoires. L'espérance de vie est fortement diminuée, le décès survenant généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il a été démontré qu'IVA336 a pu réduire l'accumulation intracellulaire de GAGs in vitro, dans des cellules de patients, et in vivo dans des modèles murins.

IVA336 a un fort potentiel de vente, avec un maximum estimé par la Société à près de 900 millions d'euros dans les trois indications ciblées (MPV I, II et VI)⁵. En effet bien que le nombre de patients atteints de MPS I, II et VI soit limité à environ 5.000 au niveau mondial⁶, le fort besoin médical permet d'envisager des prix de remboursement élevés.

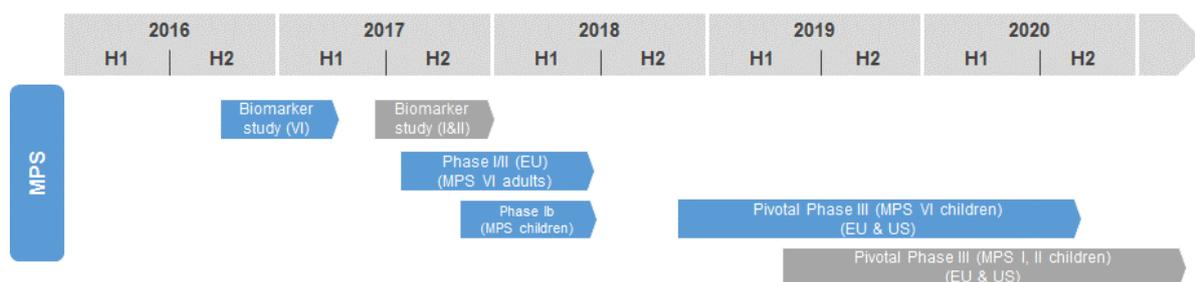
Au cours de son programme initial de développement dans la prévention des thromboses post-opératoires, IVA336 a été étudié chez 648 volontaires sains et 1.161 patients dans trois études de phase II. Les résultats de ces études cliniques ainsi que des études précliniques toxicologiques et de sûreté ont démontré la bonne tolérance et l'innocuité du produit. La Société estime qu'elle peut rapidement réaliser les deux études

⁴ Source : présentation aux investisseurs de Corbus ; présentation aux investisseurs de Cytori Therapeutics

⁵ Sur la base (i) des estimations de ventes d'IVA336 dans la MPS VI réalisée par Venture Valuation avec un prix de vente égal à 50% du prix du Naglazyme et (ii) d'une extrapolation à la MPS I et II en fonction de la prévalence de ces deux maladies.

⁶ The National MPS Society ; *Health Advances ; Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. ; Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 12 avril 2010;5:5.*

cliniques de phase I/II et de phase III nécessaires à la demande d'AMM de ce candidat médicament pour la MPS I, II et VI en Europe et aux Etats-Unis. La Société envisage ainsi de débiter en Europe au cours du troisième trimestre 2017 une étude de phase I/II d'une durée de 26 semaines chez 24 patients atteints de MPS VI (étude iMProveS). En cas de résultats positifs, la Société projette de débiter une étude pivotale de phase III chez des patients atteints de MPS I, II et VI au plus tôt au cours du second semestre 2018 sur des critères cliniques à affiner en fonction des résultats de l'étude iMProveS.



6.1.1.3 Des programmes de recherche innovants

Depuis sa création, la Société a développé un nouveau portefeuille de projets dans le domaine de l'oncologie, incluant :

- Yap-Tead : un facteur de transcription innovant pour traiter le cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques ;
- NSD2 : une cible épigénétique pour traiter le cancer du myélome multiple ; et
- Projet Epicure : une collaboration avec l'Institut Curie qui se concentre sur deux nouvelles cibles épigénétiques relevant de l'immuno-oncologie.

La Société a mis en place depuis sa création une nouvelle plateforme biologique intégrée (FibrAssist) incluant un nombre important de modèles in vitro et in vivo pour valider de nouvelles cibles et découvrir de nouveaux mécanismes thérapeutiques dans les domaines de la fibrose rénale, hépatique et pulmonaire pour lesquels il existe un fort besoin médical.

6.1.1.4 Partenariat avec AbbVie

En dehors de l'accord d'acquisition conclu avec Abbott décrit ci-dessus, Inventiva et AbbVie, le 12^{ème} laboratoire mondial en termes de ventes avec un chiffre d'affaires en 2016 de 25,6 milliards de dollars⁷, ont mis en place en août 2012 un partenariat de recherche d'une durée de 5 ans portant sur deux projets.

Le premier projet de collaboration porte sur le programme ROR γ , projet issu de la plateforme de recherche Inventiva et dont le premier candidat médicament, nommé ABBV-553, a débuté une étude clinique de Phase I en décembre 2016. Cette collaboration vise le traitement de plusieurs maladies auto-immunes, notamment du psoriasis. Dans le cadre de ce partenariat une équipe pluridisciplinaire d'Inventiva et une équipe d'AbbVie travaillent ensemble dans les phases précliniques (biologie, criblage, chimie, ADME et pharmacologie). En contrepartie de ses prestations, Inventiva reçoit une rémunération en fonction du nombre d'employés impliqués et pourra recevoir des paiements d'étape en cas d'atteinte d'objectifs précliniques et cliniques ainsi que lors de l'obtention des autorisations de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis. De plus, le contrat de partenariat prévoit que la Société recevra un paiement d'étape quand les premières ventes commerciales seront enregistrées aux Etats-Unis, en Europe et au Japon ainsi qu'un pourcentage du chiffre d'affaires généré par les ventes du produit. La Société a déjà atteint les trois premiers paiements d'étape prévus au titre du partenariat, ce qui confirme la bonne progression de ce projet. Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Le deuxième projet de collaboration porte sur la validation par la Société de plusieurs cibles identifiées par AbbVie dans le domaine de la fibrose. Ce partenariat avec AbbVie génère depuis 2012 un chiffre d'affaire

⁷ AbbVie Full-Year and Fourth-Quarter 2016 Financial Results; Forbes The World's Largest Drug And Biotech Companies

d'environ 3 millions d'euros par an (se référer au chapitre 9 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société » du présent document de référence).

6.1.1.5 Partenariat avec BI

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 d'Inventiva pour développer des 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. L'ensemble des droits de propriété intellectuelle développés dans le cadre du programme de recherche conjoint seront la propriété conjointe, à parts égales et indivises, de la Société et de BI. Sous condition de l'atteinte de certains objectifs prévus en application du partenariat, la Société devra octroyer des licences de droits d'utilisation limités et non-exclusifs sur certains de ses brevets (se référer à la section 11.3.2 « Contrat de licence » du présent document de référence).

Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourra aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape en fonction de l'avancement du programme de recherche et développement, de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourra aussi recevoir des redevances calculées selon une échelle variable prédéterminée sur les ventes des produits issus du partenariat.

6.2 STRATEGIE DE LA SOCIETE

L'objectif de la Société est de devenir un acteur de référence dans la mise au point et le développement de molécules thérapeutiques innovantes pour des indications à fort besoin médical dans les domaines de la fibrose, des maladies orphelines et de l'oncologie en tirant parti de son pipeline de produits aux stades cliniques et précliniques, ainsi que de sa plateforme de recherche. Sa stratégie se décline selon trois axes.

6.2.1 IVA337 : assurer le développement rapide et la mise sur le marché de son candidat médicament par la conclusion d'accords de licence avec des groupes pharmaceutiques au plus tard lors de l'initiation des études cliniques de phase III

L'objectif de la Société pour IVA337 est de finaliser rapidement les études cliniques de phase IIb en cours dans la NASH (étude Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy ou NATIVE dont les résultats sont attendus mi-2018) et dans la SSc (étude For a Systemic Sclerosis Treatment ou FASST dont les résultats sont attendus au second semestre 2018). Dans la SSc, si l'efficacité et l'innocuité étaient confirmées, la Société pourrait être en mesure d'obtenir auprès de l'EMA une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au cours du second semestre 2019 en Europe. La Société serait ainsi en position favorable pour négocier et conclure des accords de licence pour le développement, l'obtention de l'AMM et la commercialisation d'IVA337 dans chacune de ces indications.

La conclusion de tels accords de licence permettrait à La Société de s'adjoindre des partenaires industriels disposant des ressources nécessaires pour le développement d'IVA337 dans les deux indications visées par la Société, et plus particulièrement dans la NASH, qui requiert des investissements significatifs pour la réalisation des études cliniques de phase III ainsi que des réseaux de forces de ventes importants et structurés pour la commercialisation du produit.

6.2.2 IVA336 : progresser rapidement dans le développement de ce candidat médicament en vue d'une commercialisation en propre

L'objectif de la Société est de réaliser rapidement les études cliniques nécessaires pour obtenir les autorisations de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis d'IVA336 pour le traitement de la MPS I, MPS II et MPS VI. La Société envisage de débiter l'étude de phase I/II iMProveS dans le traitement de la

MPS VI au cours du troisième trimestre 2017. Les résultats de cette étude serviront de base pour le lancement d'une étude clinique pivotale de phase III prévue au cours du second semestre 2018 et nécessaire à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis dans ces trois indications. La Société considère qu'elle peut commercialiser elle-même IVA336 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.

6.2.3 Maximiser la valeur de son portefeuille de produits précliniques actuels par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats de licences

La Société a développé un portefeuille de produits tels que YAP/TEAD, NSD2 et ceux développés dans le cadre de sa collaboration au sein du projet Epicure avec l'Institut Curie. L'objectif de la Société est de maximiser la valeur de ces produits par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats d'octroi de licence avec des groupes pharmaceutiques qui pourront réaliser leur développement et commercialisation. La Société déterminera pour chacun de ses produits le stade de développement le plus approprié à partir duquel elle recherchera un partenaire. La Société tiendra compte de facteurs tels que les coûts à engager, la complexité du développement clinique et des efforts commerciaux nécessaires pour accéder aux marchés ciblés. Cette stratégie permettra à la Société de générer des revenus au moment de la signature des accords concernés, de partager les risques du projet et d'accélérer le développement des produits grâce aux ressources apportées par le partenaire. La Société entend maintenir une part de valeur future générée par le produit grâce à la perception de paiements d'étape (*milestones*) en fonction de l'avancement du produit, de l'obtention des autorisations de mise sur le marché et de l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires et, le cas échéant, de redevances sur les ventes.

6.3 AVANTAGES ET ATOUS D'INVENTIVA

La Société estime disposer des atouts nécessaires pour devenir un acteur de référence dans le développement de médicaments anti-fibrotiques, visant des maladies orphelines ou anti-cancéreux. La capacité à créer des produits innovants fait de la Société un partenaire de choix pour nouer des collaborations de recherche ou conclure des contrats de licence avec les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux à la recherche de médicaments efficaces et innovants.

6.3.1 IVA337, favorablement positionné dans le traitement de la NASH, un marché à très fort potentiel commercial

La première indication choisie par la Société pour son candidat médicament IVA337 vise le traitement des patients atteints de la NASH, une forme sévère et chronique de fibrose hépatique fréquemment associée à l'obésité, l'insulino-résistance et le T2DM et qui peut être considérée comme une nouvelle pandémie des pays développés. Il est estimé que la NASH deviendra la première cause de transplantation du foie d'ici 2020 et multipliera de 5 à 10 fois le risque de mortalité liée à une maladie du foie⁸. Ce marché est estimé entre 35 et 40 milliards de dollars au niveau mondial⁹. Il n'existe, à la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, aucun médicament sur le marché pour le traitement de la NASH étant précisé que les options actuelles de traitement sont limitées (changement de mode de vie, perte de poids et chirurgie bariatrique). Dans le cadre d'essais précliniques, IVA337 a démontré un effet protecteur et curatif dans la fibrose hépatique (se référer à la section 6.4.1.3 « IVA337 a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes » du présent document de référence). Par ailleurs les essais cliniques réalisés chez des patients diabétiques de type 2, qui constituent une part importante des patients atteints de la NASH, montrent une amélioration significative de paramètres métaboliques importants relevant de la NASH (se référer à la section 6.4.1.2 « Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 sur les principaux marqueurs métaboliques »). IVA337 présente donc, selon la Société, des avantages concurrentiels déterminants par rapport à d'autres produits, notamment celui de combiner des effets anti-fibrotiques avec des effets métaboliques bénéfiques. Ces caractéristiques et la forte demande des laboratoires pharmaceutiques pour des produits avancés dans le traitement de la NASH positionnent de façon optimale la Société dans sa stratégie de valorisation d'IVA337.

⁸ *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease*, Nov. 2009;13(4):511-31.

⁹ *Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014*

6.3.2 IVA337 et IVA336, des traitements innovants pour des maladies orphelines avec un très fort besoin médical non satisfait : la SSc et les MPS

La SSc est une maladie orpheline grave dont la prise en charge n'est pas satisfaisante car aucun des traitements actuellement prescrits n'est en mesure de ralentir la progression de la fibrose. IVA337 a démontré des effets anti-fibrotiques in vitro sur des cellules de patients et a ralenti la progression de la fibrose dans des modèles in vivo de fibroses dermique, rénale et pulmonaire. Dans un modèle préclinique de fibrose dermique, IVA337 a démontré un effet curatif. Parmi les molécules en développement pour le traitement de la SSc, IVA337 est, à la connaissance de la Société, la seule molécule agissant directement sur le processus fibrotique et en cela représente une approche thérapeutique de rupture adressant le cœur de la pathologie.

Les MPS sont des maladies de surcharge lysosomale, orphelines et dévastatrices. La prise en charge actuelle se limite à des traitements enzymatiques substitutifs et le besoin médical reste très important. IVA336 permet par un mécanisme d'action unique et différenciant de réduire la surcharge lysosomale dans des cellules de patients en éliminant l'excès de GAGs hors de la cellule. Par ailleurs, contrairement aux traitements enzymatiques substitutifs, IVA336 est absorbé de manière optimale par les organes et tissus, ce qui devrait permettre, selon la Société, d'améliorer le traitement des atteintes osseuses, articulaires et cornéennes.

La Société dispose donc avec IVA337 pour la SSc et IVA336 pour les MPS, de deux programmes cliniques dans des maladies orphelines à fort potentiel commercial. En effet, l'important besoin médical non satisfait dans ces indications ainsi que les prix élevés obtenus pour des traitements symptomatiques en SSc (par exemple, le prix du Bosentan commercialisé par Actelion et prescrit pour le traitement des symptômes de la maladie de Raynaud, une affection qui peut-être causée par la SSc, est estimé approximativement à 51.000 euros par an aux Etats-Unis et au Japon et entre 23.000 et 51.000 euros par an dans les cinq premiers pays européens¹⁰) ou par les enzymes de substitution en MPS (par exemple pour la MPS VI, le Naglazyme, a ainsi obtenu dans cette indication un prix de remboursement annuel d'environ 485.000 dollars¹¹) laissent espérer par la Société des prix également élevés pour ses candidats-médicaments. Par ailleurs, les autorités réglementaires tant en Europe qu'aux Etats-Unis ont mis en place des subventions et des procédures d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement spécifiques pour les médicaments traitant des maladies orphelines afin d'encourager l'effort de développement et l'innovation pour ces pathologies touchant un nombre très faible de patients. La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour IVA337 dans la SSc par l'EMA en octobre 2014 en Europe et par la FDA en mars 2015 aux Etats-Unis et espère obtenir la désignation de médicament orphelin pour IVA336 dans la MPS VI en 2017.

6.3.3 Un portefeuille de produits précliniques prometteurs dans l'oncologie et une plateforme stratégique dans le domaine de la fibrose

La Société a développé une expertise reconnue dans des domaines que sont les facteurs de transcription, la modulation épigénétique et les récepteurs nucléaires.

En seulement trois années d'activité la Société a réussi sur la base de cette expertise et de sa chimiothèque de 240.000 molécules à développer un portefeuille de 3 programmes précliniques, diversifiés et prometteurs dans le domaine de l'oncologie :

- le programme YAP/TEAD reposant sur des molécules brevetées par la Société ayant démontré une forte activité antiproliférative vis-à-vis de différentes cellules cancéreuses, notamment le cancer du mésothéliome ;
- le programme sur la cible épigénétique NSD2 responsable de l'oncogenèse dans une forme agressive du myélome multiple qui touche 15 à 20% des patients¹² atteints par ce cancer ; et
- le partenariat Epicure en collaboration avec l'Institut Curie ayant pour objectif de valider deux nouvelles cibles épigénétiques en immuno-oncologie.

¹⁰ Rapport de Venture Valuation

¹¹ LifeSci Capital equity research, Analysis of Orphan Drug Market, February 4, 2016 page 7

¹² Cancer Research, 15 octobre 2013;73(20):6277-88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000. Epub 26 août 2013: « NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma. »

Par ailleurs, la Société a développé une plateforme permettant la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et la découverte de nouveaux mécanismes d'action thérapeutique dans le domaine de la fibrose. La Société considère que stratégiquement cette plateforme est un atout considérable dans la création d'un pipeline de projets visant des maladies fibrotiques ainsi que dans la mise en place de partenariats collaboratifs avec des industriels. Les partenariats de recherche conclus par la Société avec AbbVie pour valider le potentiel anti-fibrotique d'un certain nombre de cibles thérapeutiques ainsi qu'avec BI pour la validation d'un facteur de transcription non divulgué en tant qu'approche innovante pour le traitement de l'IFP reposent notamment sur cette plateforme.

6.3.4 Une expertise reconnue en R&D

Avec une équipe de direction ayant travaillé dans de grands groupes pharmaceutiques et un personnel avec en moyenne plus de 15 ans d'expérience dans la R&D, la Société est structurée pour mettre en place sa stratégie de croissance. Le processus de découverte de nouveaux médicaments de la Société s'appuie sur un savoir-faire interne significatif en chimie et en biologie ainsi que sur une expertise en fibrose et en oncologie. Les cibles sont sélectionnées dans les domaines où la Société dispose d'une expertise reconnue (récepteurs nucléaires, facteurs de transcription et modulation épigénétique) et en fonction de leur implication avérée dans certaines maladies, ce qui permet la mise en œuvre d'une stratégie de validation clinique rapide. Le développement clinique s'appuie sur une équipe expérimentée. Cette expertise et le rachat à Abbott d'une plateforme de recherche pharmaceutique intégrée et de dernière génération répondant aux standards exigeants de l'industrie pharmaceutique permet de générer un flux régulier de nouveaux candidats médicaments innovants.

6.3.5 Une position financière saine pour permettre le développement de ses principaux programmes de recherche

La Société bénéficie d'une situation financière saine grâce à sa trésorerie nette positive de 24,9 millions d'euros au 31 décembre 2016 auquel se rajoutent, avant les commissions des conseils financiers, 48,5 M€ levés dans le cadre de l'introduction en bourse réalisée en février 2017. La Société bénéficie également du crédit d'impôt recherche (CIR) qui s'est élevé à 4,2 millions d'euros en 2016. La Société est en conséquence dans une situation financière solide pour réaliser le développement de ses programmes majeurs.

6.4 IVA337 : UN AGONISTE PANPPAR DE NOUVELLE GENERATION PERMETTANT UN TRAITEMENT SUR DE LA NASH ET DE LA SSC

6.4.1 IVA337 : un produit en phase IIb aux profils d'innocuité et d'efficacité solides

À l'origine découvert par les Laboratoires Fournier, un laboratoire pharmaceutique français, IVA337 a été développé par Solvay Pharmaceuticals à la suite du rachat des Laboratoires Fournier pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2. Solvay Pharmaceuticals a conduit les essais de phase I ainsi qu'une étude de phase IIa chez des patients atteints de diabète de type 2 dont les résultats positifs ont démontré l'efficacité et l'innocuité du composé. Lors du rachat de Solvay Pharmaceuticals par Abbott, le programme a été arrêté pour des raisons stratégiques liées à la décision d'Abbott de sortir du domaine des maladies métaboliques. En 2013, ayant racheté tous les droits sur IVA337, la Société a procédé à une analyse approfondie du potentiel de IVA337 dans plusieurs indications (T2DM, NASH, SSc, IPF, etc.) en tenant compte (i) de son mécanisme d'action, (ii) des données cliniques, (iii) du besoin médical et (iv) de la concurrence dans chacune des indications visées. A la suite de cette analyse, la Société a décidé de poursuivre le développement d'IVA337 dans la NASH et la SSc, deux indications pour lesquelles la Société a généré des données précliniques convaincantes sur des modèles in vitro et in vivo pertinents. IVA337 est un modulateur panPPAR de nouvelle génération développé par la Société, conçu comme un agoniste activant de façon modérée et équipotente les PPAR α et δ et présentant une propriété agoniste partielle sur le PPAR γ . Ce profil unique a été conçu pour obtenir une marge thérapeutique optimale offrant une bonne efficacité et une bonne tolérance, comme l'ont démontré les études toxicologiques à long terme.

L'IVA337 est le seul composé à activer les 3 isoformes à des concentrations similaires au fenofibrate pour l'isoforme α et à la pioglitazone pour γ .

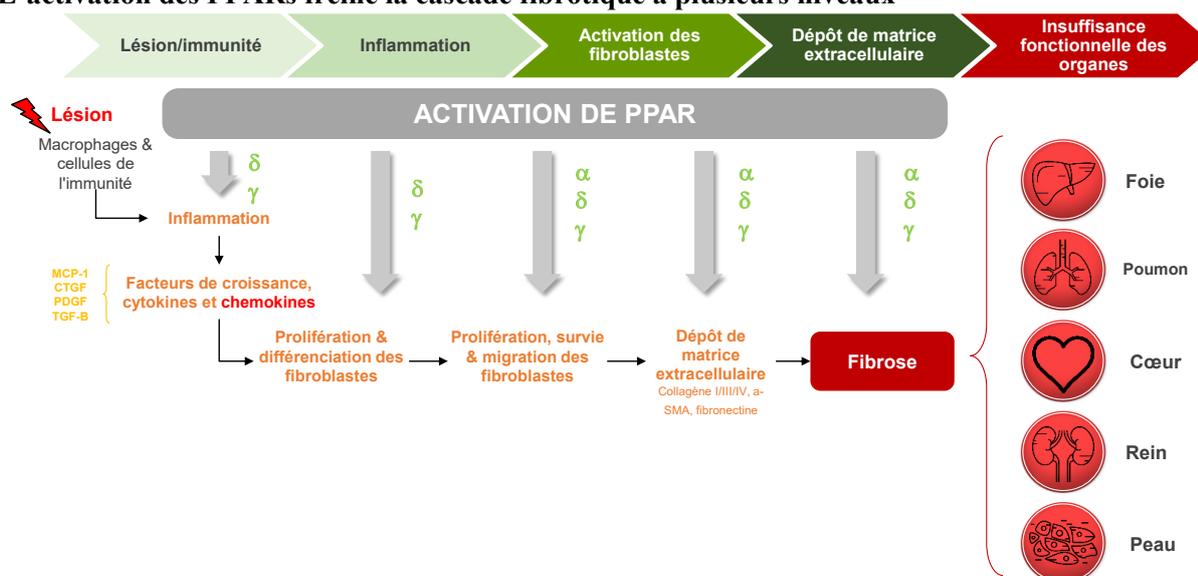
Entreprise	Composé	PPAR α EC50 (nM)	PPAR δ EC50 (nM)	PPAR γ EC50 (nM)
	▶ IVA337 ⁽¹⁾	1 630	850	230
	▶ Fénofibrate	2 400	-	-
	▶ Pioglitazone	-	-	-
	▶ Élafibranol ⁽²⁾	10	100	-

L'EC50 correspond à la concentration qui produit 50% d'activité. Plus le chiffre est faible plus la concentration active est faible.
Source: (1) données de la Société (2) Hanf R., Diabetes and Vascular Disease Research, 2014

Les PPARs sont des facteurs de transcription activés par des ligands appartenant à la famille des récepteurs hormonaux nucléaires qui régulent un large éventail d'activités physiologiques, dont la fibrose. IVA337 possède un profil très particulier et différent de celui des autres PPARs en ce sens qu'il est capable d'agir de façon modérée sur les trois isoformes de PPAR ciblées. Il se différencie donc des autres composés PPAR abandonnés pour des raisons de sécurité qui étaient plus puissants qu'IVA337 et capables d'activer uniquement une ou deux isoformes de PPAR.

En outre, telle que présentée ci-dessous, chacune des isoformes intervient dans le processus fibrotique. Par conséquent, IVA337, en activant les trois isoformes de PPAR devrait fournir une activité antifibrotique supérieure à celle d'un dual PPAR α et δ .

L'activation des PPARs freine la cascade fibrotique à plusieurs niveaux



Source: Dantas AT, PPAR Research 2015; Wei J, Current Opinion in Rheumatology, 2010; Lakatos HF, PPAR Research, 2007.

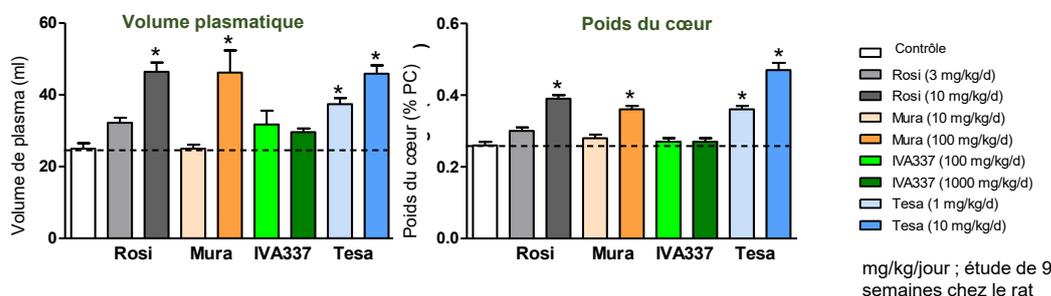
6.4.1.1 Les données précliniques d'innocuité démontrent le profil bénin et atypique d'IVA337 par rapport à d'autres PPARs

IVA337 a été choisi par la Société parmi plusieurs candidats précliniques en raison de sa bonne marge thérapeutique et de son profil d'innocuité favorable. L'excellent profil de sécurité du produit a été confirmé par des études toxicologiques in vivo (26 semaines) au cours desquelles aucun des signes toxicologiques classiques liés à l'activation des PPAR α , δ et γ n'a été observé, même au plus fort niveau de doses testées.

Par exemple, IVA337 ne génère pas de toxicité cardiaque ou d'augmentation du volume plasmatique, deux effets indésirables bien connus des agonistes PPAR γ . Comme le montre le tableau ci-dessous, après 9 semaines de traitement, IVA337 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 (PPAR γ), au Muraglitazar et au Tésaglitazar (dual PPAR α/γ) qui ont nettement augmenté le volume plasmatique et le poids du cœur à dose élevée.

Comparaison des profils d'innocuité cardiaque d'IVA337, de la Rosiglitazone (PPAR γ), du Muraglitazar et du Tésaglitazar (dual agonistes PPAR α/γ)



Source : données de la Société

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous, IVA337 est exempt de tout effet indésirable typique des PPARs sur le cœur, les muscles squelettiques, les reins et la vessie, comme l'a démontré l'étude toxicologique in vivo de long terme réalisée sur 26 semaines.

Organe	Molécule	Responsabilités rapportées de PPAR	Effets d'IVA337	Dose sans effet indésirable observé (NOAEL)
Cœur	▶ Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Augmentation du volume plasmatique ▶ Hypertrophie cardiaque 	Non observés	1 000 mg/kg dans l'étude de 26 semaines chez les rongeurs et les primates
Muscle squelettique	▶ Fibrate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dégénérescence des myofibrés 	Non observés	
Rein	▶ Fibrate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Augmentations >50% de la créatinine, dégénérescence des tubules rénaux 	Non observés	
Vessie	▶ Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prolifération de l'épithélium de la vessie 	Non observés	

Une étude réglementaire de 52 semaines chez le singe a été initiée en 2015 et l'administration du produit aux animaux s'est terminée en octobre 2016. Le rapport final est attendu courant 2017. Les données cliniques, macroscopiques et biologiques enregistrées à ce jour indiquent une bonne tolérance générale du produit à toutes les doses et en particulier une absence de prise de poids, d'hémodilution, d'augmentation du poids du cœur et de signes biologiques de souffrance cardiaque. Le profil bénin d'IVA337 a été reconnu par le *Scientific Advisory Working Party* (SAWP) de l'EMA. Les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR prévoient que des études de carcinogénicité de 2 ans et de toxicité in vivo d'un an doivent être réalisées avant de débiter des études de long terme (i.e. d'une durée supérieure à 6 mois) sur l'homme. Compte tenu de l'excellent profil d'innocuité d'IVA337, la Société a demandé au SAWP la possibilité de mener ces études de sécurité réglementaires parallèlement à l'étude clinique de phase IIb réalisée pendant un an sur IVA337 auprès de patients atteints de SSc (étude FASST). Le *Committee for Medicinal Products* a répondu en faveur de la Société et a autorisé la conduite de l'étude clinique FASST parallèlement à l'étude de toxicité in vivo de 12 mois et aux études de carcinogénicité de deux ans. A la connaissance de la Société, c'est la première fois qu'un PPAR se voit accorder une telle dérogation.

6.4.1.2 Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 sur les principaux marqueurs métaboliques

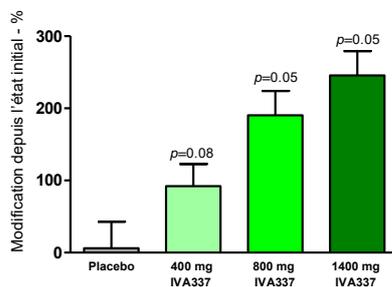
IVA337 s'est révélé sûr et bien toléré lors des essais cliniques de phase I et de phase IIa menés sur 100 volontaires sains et 56 sujets atteints de T2DM (à titre d'illustration, il n'a été observé ni augmentation de la créatinine, des LTSs ou CPK, ni changement de la pression sanguine, ni signal d'augmentation 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, réduction des triglycérides). Ces résultats cliniques, présentés notamment lors du congrès EASL, *The International Liver Congress* de Barcelone en avril 2016, sont d'une grande importance pour la première indication visée par la Société car la physiopathologie de la NASH est intimement liée à l'obésité, à l'IR et au T2DM.

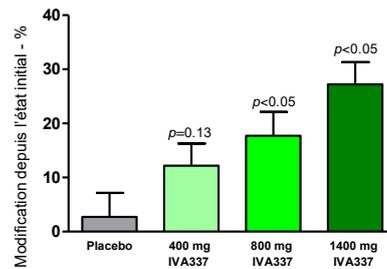
IVA337 améliore les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH chez les patients atteints de diabète

Adiponectine (PPAR γ)

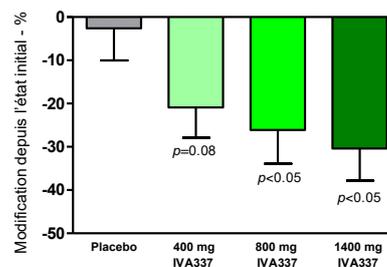
- L'adiponectine est une protéine plasmatique dérivée des tissus adipeux, dotée de fonctions anti-inflammatoires.
- L'adiponectine exerce des fonctions protectrices directes contre la stéatohépatite non alcoolique (NASH)*.



Cholestérol HDL (PPAR α)

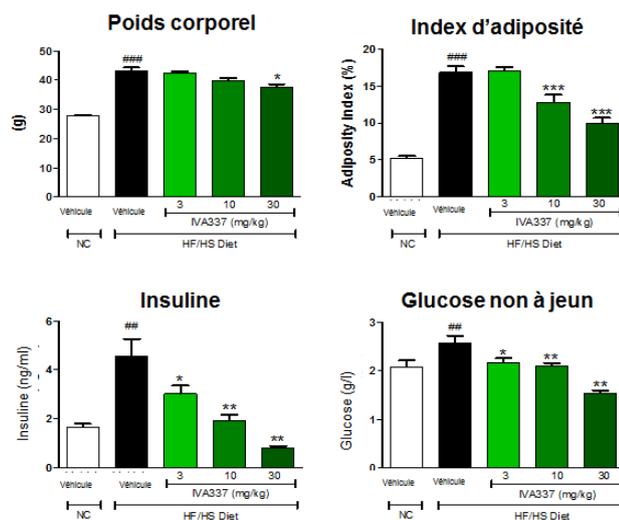
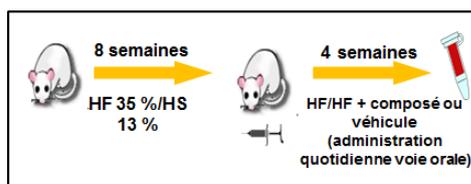


Triglycérides (PPAR α/δ)



Source : données cliniques de la phase IIb sur IVA337 chez les patients atteints de T2DM ; Ohashi, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015.

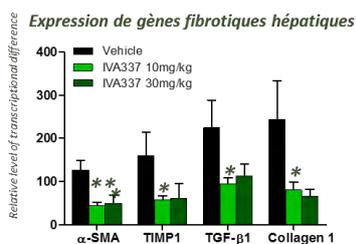
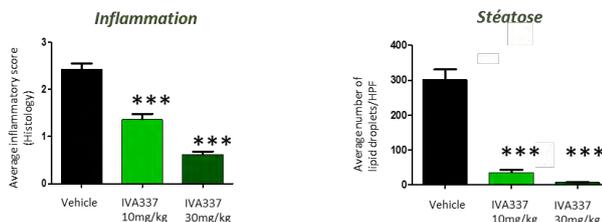
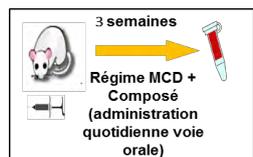
Par ailleurs, IVA337 a amélioré les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH ainsi que l'insulino-sensibilité (poids corporel, indice adipeux, glucose et insuline non à jeun) dans un modèle d'obésité et d'insulino-résistance dues au régime alimentaire.



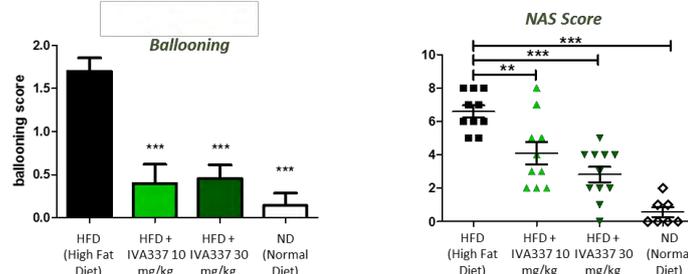
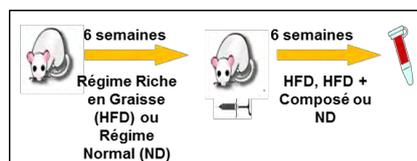
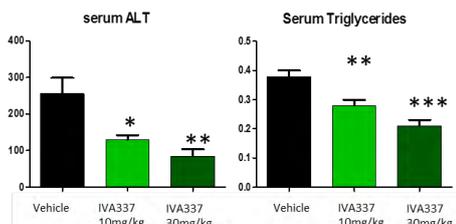
Sources : données de la Société

IVA337 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

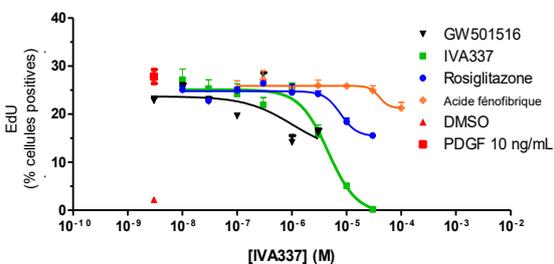
points (i.e. le score combiné de stéatose, d'inflammation hépatocellulaire et de ballooning hépatocellulaire). IVA337 a également réussi à inhiber la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines.



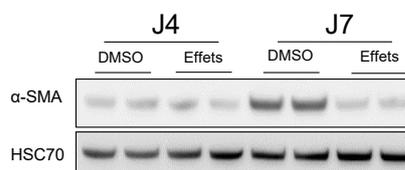
Marqueurs sériques



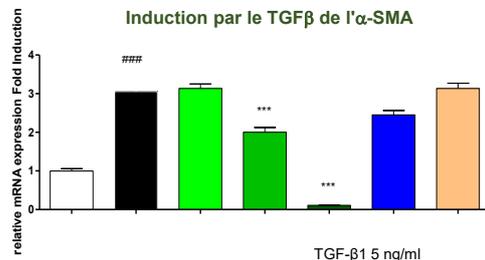
Prolifération induite par le PDGF



Activation induite par la rigidité



Induction par le TGFβ de l'α-SMA



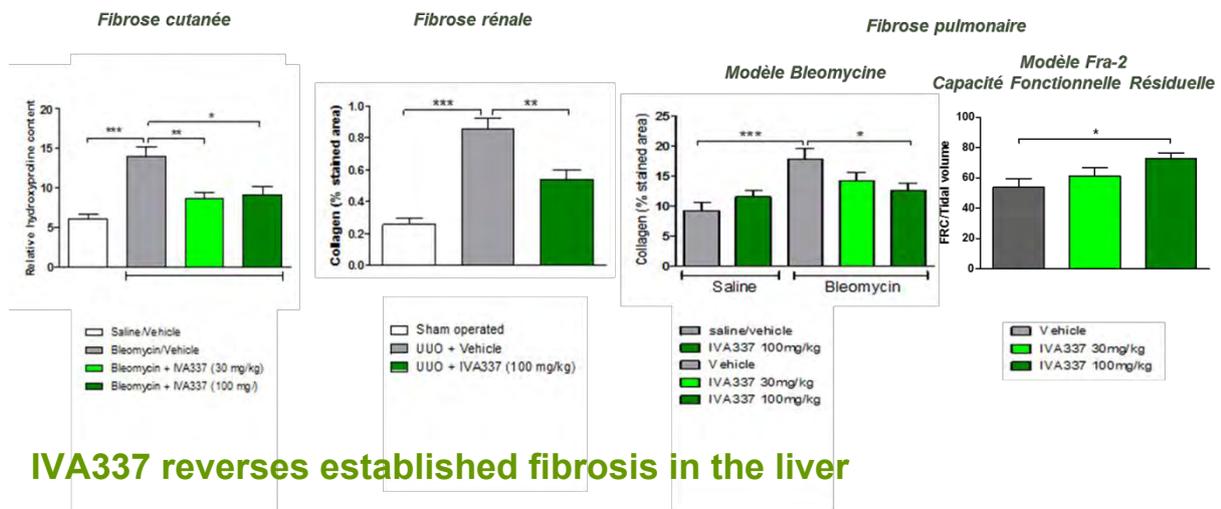
Sources : données de la Société

Les résultats cliniques illustrent également l'excellent profil d'innocuité d'IVA337 au regard de la bonne tolérance globale et de l'absence de problèmes majeurs de sécurité comme en témoignent les mesures des marqueurs éprouvés des fonctions hépatique, rénale, cardiaque, musculaire et osseuse.

6.4.1.3 IVA337 a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes

Les isoformes PPAR activées par IVA337 sont impliquées dans la pathogenèse de la fibrose. Plus précisément, l'activation des PPAR α , δ et γ neutralise la fibrose dans divers modèles, et l'expression des gènes PPAR γ ainsi que des gènes PPAR α est réprimée dans des biopsies de la peau et du poumon de patients atteints de SSc. Par ailleurs, les taux d'adiponectine, un marqueur de l'activation de PPAR γ , observés dans la peau et les sérums de patients atteints de sclérodémie diffuse (dcSSc) sont inversement corrélés à l'activité de la maladie. Par conséquent, la Société considère qu'un médicament capable d'activer ces trois isoformes devrait apporter une solution thérapeutique dans plusieurs maladies fibrotiques et se révéler supérieur aux autres agonistes PPAR capables d'activer uniquement une ou deux isoformes PPAR.

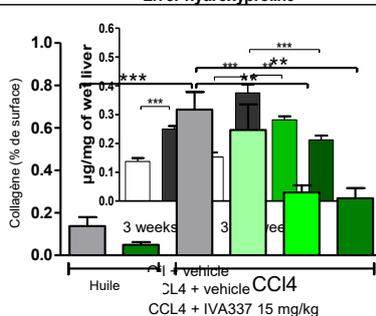
L'efficacité antifibrotique d'IVA337 a été démontrée dans plusieurs études précliniques in vitro et in vivo, au cours desquelles IVA337 a entraîné la régression des lésions fibrotiques préexistantes du foie et de la peau et a empêché la poursuite du développement de la fibrose. IVA337 a également démontré une activité antifibrotique dans des modèles pertinents de fibroses pulmonaire (bléomycine et Fra-2) et rénale ainsi que dans les deux principaux modèles in vitro sur des fibroblastes humains de poumon et de peau.



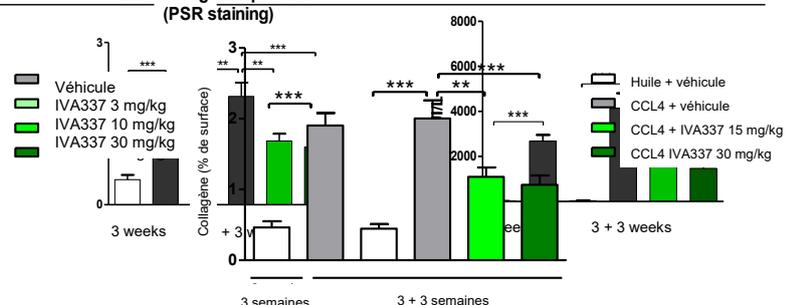
IVA337 reverses established fibrosis in the liver



IVA337 prévient la fibrose hépatique



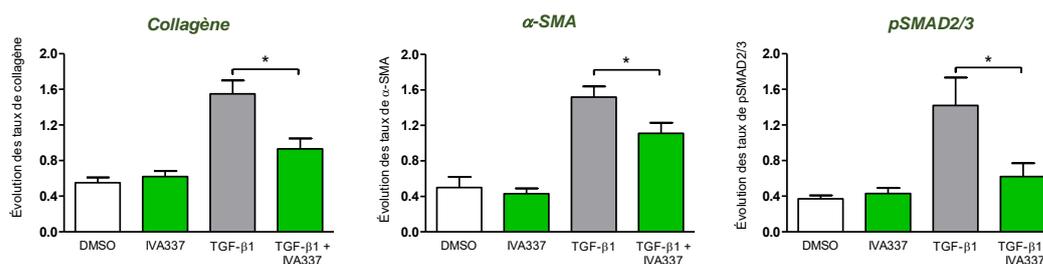
IVA337 traite la fibrose hépatique



Sources : données de la Société

IVA337 a aussi démontré sa capacité à inhiber le principal facteur fibrotique, le *Transforming Growth Factor-b* (TGF-b), dans les fibroblastes de patients atteints de SSc, la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes étant régulée en grande partie par le TGF-b via la voie de signalisation SMAD2/3. IVA337 bloque (i) l'accumulation de pSMAD2/3 dans le noyau de la cellule, (ii) la différenciation des fibroblastes

en myofibroblastes (α -SMA) et (iii) la production de collagène dans les fibroblastes de patients atteints de SSc.



Source: Ruzehaji N. et al, *Ann. Rheum. Dis.* 2016

Pris dans leur ensemble, ces résultats ont démontré qu'IVA337 présente une forte activité antifibrotique. Par conséquent, la Société considère qu'elle peut valider cette activité antifibrotique chez les patients et a décidé de cibler deux organes sur lesquels les résultats d'IVA337 ont été prometteurs avec une efficacité à la fois prophylactique et curative : le foie et la peau. Plus précisément, deux indications ont été sélectionnées du fait de leur fort besoin médical non satisfait : la NASH et la SSc.

6.4.2 IVA337 : un candidat médicament bien positionné sur le marché de la NASH, estimé entre 35 et 40 milliards de dollars

6.4.2.1 Description et taille du marché de la NASH – la prochaine pandémie

Les Maladies Chroniques du Foie (MCF) représentent un sujet de santé publique et un réel fardeau économique, avec rien qu'aux États-Unis environ deux millions de décès imputables chaque année aux MCF¹³.

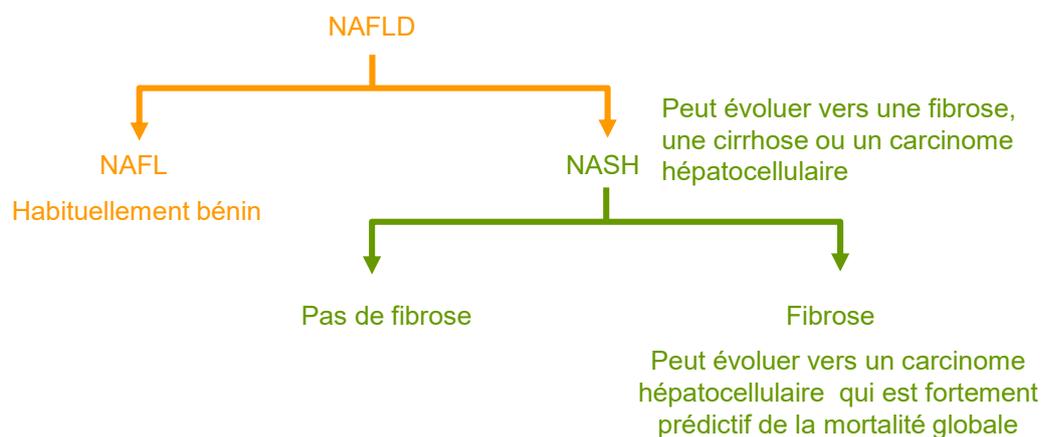
La prévalence de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) dans les pays développés augmente rapidement et la NASH est devenue l'une des premières causes de greffe de foie¹⁴.

La NAFLD est une pathologie qui se définit par une accumulation excessive de graisse sous forme de triglycérides dans le foie. La NASH est une forme sévère et chronique de NAFLD qui apparaît dans un sous-groupe de patients présentant une résistance à l'insuline (IR) et/ou un syndrome métabolique tel que l'obésité. On estime que 40 % des patients atteints de NAFLD évolueront vers la NASH¹⁵, une maladie qui se définit par la présence d'une stéatose hépatique avec inflammation hépatique et lésions hépatocytaires ou augmentation du volume des hépatocytes, avec ou sans fibrose. La NASH peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et, dans certains cas, vers un carcinome hépatocellulaire (HCC).

¹³ Udombap P, Kim D, Kim WR, Current and Future Burden of Chronic Nonmalignant Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 17 août 2015. pii: S1542-3565(15)01114-3.

¹⁴ World Gastroenterology Organization 2012 guidelines (<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash/nafl-d-nash-english>)

¹⁵ Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management; *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 1148–1155



On estime que la NASH deviendra la principale cause de greffe du foie d'ici 2020 et augmentera de 5 à 10 fois le risque de mortalité liée au foie¹⁶. Aujourd'hui, rien qu'aux États-Unis, on estime à 80 millions le nombre d'adultes atteints de NAFLD, dont plus de 30 millions sont atteints de la NASH. Au sein des patients atteints de la NASH, on estime que plus de 14 millions de personnes en sont au stade fibrotique de la maladie¹⁷.

À la connaissance de la Société, il n'existe actuellement sur le marché aucun traitement pharmaceutique spécifique contre la NAFLD et/ou la NASH. Les options thérapeutiques existantes pour le traitement de la NASH se limitent donc à un changement de mode de vie, à une perte de poids et à une thérapie physique comme la chirurgie bariatrique.

Le niveau élevé du besoin médical non satisfait, la population croissante de patients et le potentiel commercial de la NASH en font une opportunité attractive pour le développement de nouveaux médicaments. La croissance potentielle du marché de la NASH a fait l'objet de nombreuses prévisions : selon certaines estimations, la valeur totale du marché devrait atteindre 35 à 40 milliards de dollars d'ici 2025¹⁸ et certains analystes prévoient que les médicaments de référence pourraient atteindre des pics de ventes annuelles compris entre 6 et 10 milliards de dollars¹⁹.

6.4.2.2 Produits concurrents et avantages attendus d'IVA337

Le tableau suivant résume le pipeline des traitements en cours de développement contre la NASH. Ce tableau montre qu'IVA337 est le seul candidat panPPAR en cours de développement.

Société	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Phase
Intercept	OCA	Agoniste FXR	Voie orale	III
Genfit	GFT 505/Elafibranor	Double agoniste PPAR α/δ	Voie orale	III
Gilead ²⁰	Selonsertib	ASK1	Voies IV et sous-cutanée	II
Galmed	Aramchol	Conjugué d'acide biliaire et d'acide gras de synthèse	Voie orale	IIB
Conatus	Emricasan	Inhibiteur de la protéase caspase	Voie orale	II

¹⁶ *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease*. 13 novembre 2009(4)

¹⁷ Site Internet d'Intercept ; Wree, A. et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 627–636 (2013); Angulo et al. *Hepatology* 1999; 30(6):1356-62. ; Minervini et al. *J Hepatology* 2009;50:501–510.

¹⁸ Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

¹⁹ Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014, Reuters

²⁰ Source, communiqué de presse d'Abzena plc en date du 2 novembre 2016

Novo Nordisk	Liraglutide	GLP-1	Voie sous-cutanée	II
Takeda	Roflumilast	PDE-4	Voie orale	II
Allergan	Cenicriviroc	Double antagoniste CCR2/CCR5	Voie orale	I
Phenex ²¹	PX-104	Agoniste FRX (acide non biliaire)	Voie orale	I
Galectin	GR-MD-02	Galectin-3	Voies IV et sous-cutanée	I
Pharmaxis ²²	PXS4728A	SSAO/VAP-1 ²³	Voie orale	I
Nimbus ²⁴	NDI-010976	Acetyl-CoA Carboxylase (ACC)	Voie orale	I
La Jolla	GCS-100	Galectin-3	IV	pre-IND

Source : Deutsche Bank market research, July 14 2014 ; Analyse de la Société mise à jour

Parmi les produits en cours de développement, les quatre médicaments que la Société considère comme les plus avancés sont OCA d'Intercept, Elafibranor de Genfit, Simtuzumab de Gilead et Aramchol de Galmed.

1. Acide obéticholique (OCA) : Intercept/Dainippon Sumitomo

L'OCA est un mimétique de l'acide biliaire qui est un agoniste du récepteur nucléaire X farnésioïde (FXR). L'activation du FXR entraîne une réduction de l'expression des enzymes lipogéniques et une diminution de l'inflammation et de la fibrose. Toutefois, le mécanisme de l'agoniste FXR est également associé à un risque d'augmentation du cholestérol LDL (LDLc), à l'origine de préoccupations concernant sa sécurité cardiovasculaire (CV).

L'OCA a été étudié dans le cadre d'une étude de phase II dans la NASH (étude FLINT, 283 patients) et a atteint son objectif principal²⁵. Il convient de noter que, en utilisant le même objectif principal que pour son étude FLINT, une seconde étude de phase IIb concernant l'OCA chez les patients japonais atteints de la NASH n'a pas été concluante. Le recrutement pour la phase III a débuté au troisième trimestre 2015. L'étude de phase III, REGENERATE, comprendra une analyse histologique intermédiaire, prévue après 72 semaines de traitement chez approximativement 1.400 patients qui servira de base pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché de l'OCA aux Etats-Unis et dans le reste du monde pour le traitement des patients atteints de la NASH avec une fibrose du foie. L'étude REGENERATE de phase III se poursuivra à l'aveugle après l'analyse intermédiaire et continuera de suivre les patients jusqu'à l'apparition d'un nombre prédéterminé d'événements cliniques indésirables sur le foie, dont la progression de la cirrhose, afin de confirmer le bénéfice clinique postérieurement à la commercialisation du produit²⁶.

Alors que l'étude FLINT a démontré des résultats encourageants²⁷, la Société considère que le produit aura à surmonter des obstacles significatifs pour être accepté dans la pratique clinique réelle et qu'IVA337 peut se différencier positivement d'OCA :

²¹ Les deux programmes (PX-104 and NDI-010976) ont été rachetés par Gilead

²² PXS4728A a été racheté par Boehringer-Ingelheim

²³ Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase/Vascular Adhesion Protein-1

²⁴ Les deux programmes (PX-104 and NDI-010976) ont été rachetés par Gilead

²⁵ Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al for the NASH CRN; Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 14 mars 2015;385(9972):956-65.

²⁶ Site Internet d'Intercept

²⁷ Site Internet d'Intercept

- IVA337 n'a jamais causé de prurit lors de son étude clinique, alors qu'un prurit a été constaté chez 23 % des patients traités avec l'OCA versus 6 % chez les patients de l'étude FLINT traités par placebo.
- IVA337 produit des effets bénéfiques sur le profil lipidique des patients tandis qu'une augmentation du cholestérol total (TC) et du LDLc, ainsi qu'une baisse du HDLc ont été observées chez les patients traités avec l'OCA. Comme les patients atteints de la NASH présentent déjà un risque élevé d'accidents cardiovasculaires, l'augmentation durable, même modeste, du LDLc peut entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire nécessitant un traitement chronique.
- IVA337 devrait induire une diminution de l'insulino-résistance du foie.

2. Elafibranor (GFT-505) : Genfit

L'Elafibranor est un dual PPAR α,δ non équipotent préférentiellement actif sur le PPAR α avec aucune activité déclarée sur le PPAR γ .

En janvier 2016, Genfit a publié les résultats de son essai clinique de phase IIb d'une durée d'un an, intitulé GOLDEN-505, dans la NASH. L'étude a comparé 2 doses d'Elafibranor (80 mg et 120 mg une fois par jour) à un placebo sur 274 patients atteints de la NASH présentant un large éventail de scores d'activité NAFLD (NAS) (3 sur 8) (score histologique composite mesurant la stéatose, l'inflammation et l'augmentation du volume des hépatocytes (« ballooning »), la NASH étant avérée en cas de score NAS supérieur à 4). L'objectif principal prédéfini de l'étude, à savoir la régression de la NASH sans aggravation de la fibrose d'après la définition du protocole, n'a pas été atteint chez la population visée par l'analyse en intention de traiter. Néanmoins, une analyse post-hoc des données a indiqué que l'Elafibranor 120 mg a entraîné une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose sur la base d'une définition révisée dans l'analyse en intention de traiter et d'une population de patients atteints d'une forme modérée à sévère de la NASH²⁸. L'activation par l'Elafibranor des PPAR α/δ a conduit à une amélioration du « ballooning » et de l'inflammation ainsi que des marqueurs métaboliques chez les patients atteints de la NASH sur une période de 12 mois. Genfit a lancé une étude pivotale de phase III afin d'évaluer les effets d'Elafibranor 120 mg chez approximativement 1.800 patients atteints de la NASH (NAS>4) avec une fibrose au stage F2 ou F3. Afin d'obtenir une autorisation initiale de mise sur le marché, une analyse intermédiaire sera réalisée après 72 semaines afin d'évaluer les effets d'Elafibranor sur l'histologie du foie des 900 premiers patients. Pour appuyer une autorisation complète, cette étude se poursuivra afin de démontrer l'impact d'Elafibranor dans la prévention de la cirrhose et des autres incidences sur le foie sur l'ensemble de la population étudiée.

Bien qu'Elafibranor et IVA337 soient tous deux des agonistes PPAR, leurs profils présentent des différences majeures qui pourraient, selon la Société, donner l'avantage à IVA337 :

1. IVA337 est un agoniste panPPAR équipotent, alors qu'Elafibranor est un agoniste préférentiellement actif sur le PPAR α . Par conséquent, la Société considère qu'IVA337, en activant les trois isoformes PPAR, devrait fournir une efficacité thérapeutique supérieure chez les patients atteints de la NASH par rapport à un dual PPAR α/δ .
2. Le bénéfice d'une activité PPAR γ a été clairement démontré par la pioglitazone, un agoniste PPAR γ commercialisé par Takeda Pharmaceuticals, lors d'une étude de six mois commanditée par l'Université de Floride²⁹ (55 patients atteints de NASH avec IGT ou diabète de type 2 ; traitement de 6 mois avec régime hypocalorique + pioglitazone ou régime hypocalorique + placebo) au cours de laquelle des résultats positifs statistiquement significatifs sur l'inflammation, l'augmentation du volume des hépatocytes et la stéatose ainsi qu'une tendance positive sur la fibrose ont été observés. En outre, un effet significatif sur la régression de la NASH et une tendance vers l'amélioration de la fibrose ont été observés au cours de l'étude PIVENS commanditée par le *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) (247 sujets atteints de

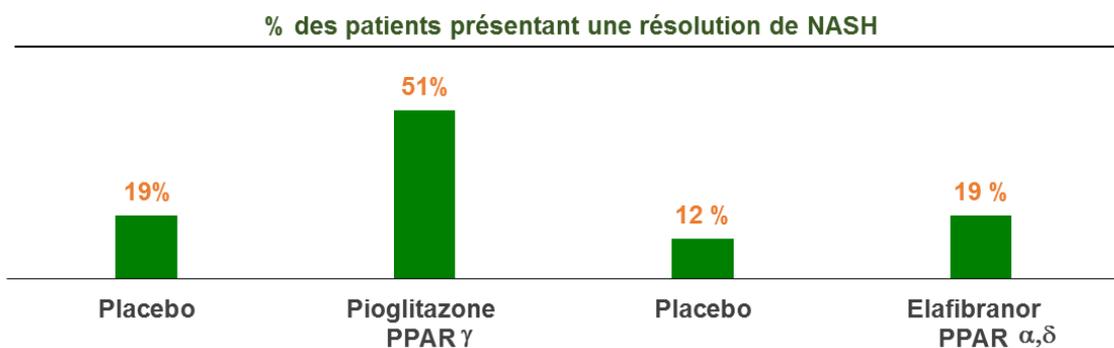
²⁸ Ratziu V. et al, Gastroenterology, 2016.

²⁹ A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis ; The New England Journal of Medicine, nov. 2006

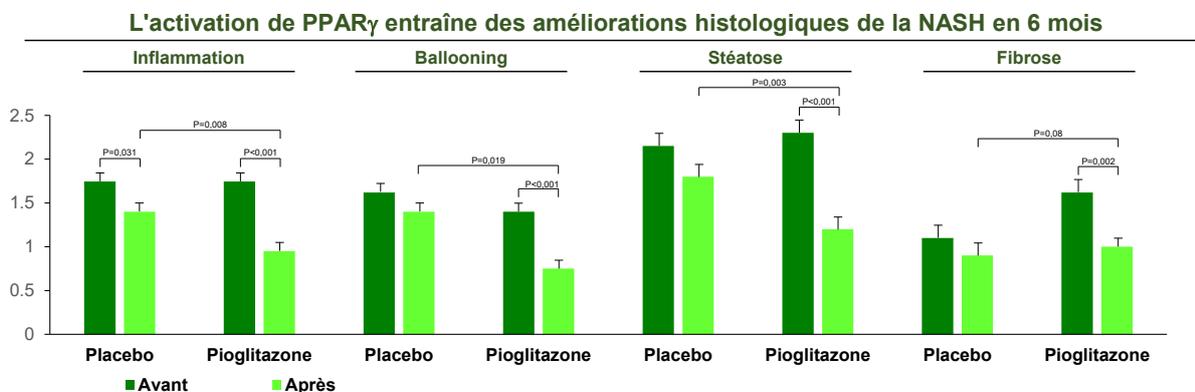
la NASH sans diabète de type 2 traités pendant 96 semaines soit avec de la pioglitazone, de la vitamine E ou soit avec un placebo). Ces deux études démontrent l'avantage apporté par l'activité d'un PPAR γ dans le traitement de la NASH.

3. La NASH étant fortement associée à une IR et à un syndrome métabolique, les effets d'une activité PPAR γ sur le métabolisme du glucose peuvent permettre à IVA337 de générer des avantages différentiant supplémentaires, et notamment :
 - la réduction de la progression de l'IR vers le stade T2DM ;
 - l'amélioration de la régulation de la glycémie chez les patients atteints d'un T2DM concomitant ; et
 - l'augmentation de l'adiponectine qui a été signalée comme étant une adipokine hépato-protectrice anti-inflammatoire.

Par conséquent, IVA337, en combinant une activité PPAR α , δ et γ , pourrait s'avérer plus efficace que la pioglitazone (PPAR γ) et que l'Elafibranor (PPAR α/δ). En outre, IVA337 pourrait apporter un effet bénéfique plus important sur les marqueurs métaboliques.



Source: Cusi K et al, *Annals of Internal Medicine*, 2016; Ratziu V et al, *Gastroenterology*, 2016.



Source: Belfort R et al, *NEJM*, 2006

3. Aramchol : Galmed Pharmaceuticals

L'Aramchol est un conjugué d'acide gras de synthèse et d'acide biliaire (FABAC) composé d'acide cholique et d'acide arachidique.

L'Aramchol réduit la synthèse des acides gras, ce qui entraîne la réduction de la teneur en graisse du foie chez les patients atteints de NAFLD. La Société considère que le traitement par Aramchol cible essentiellement la stéatose. Par conséquent, la Société considère qu'IVA337 devrait fournir une efficacité thérapeutique supérieure chez les patients atteints de la NASH en traitant les causes de la NASH aussi bien que la fibrose.

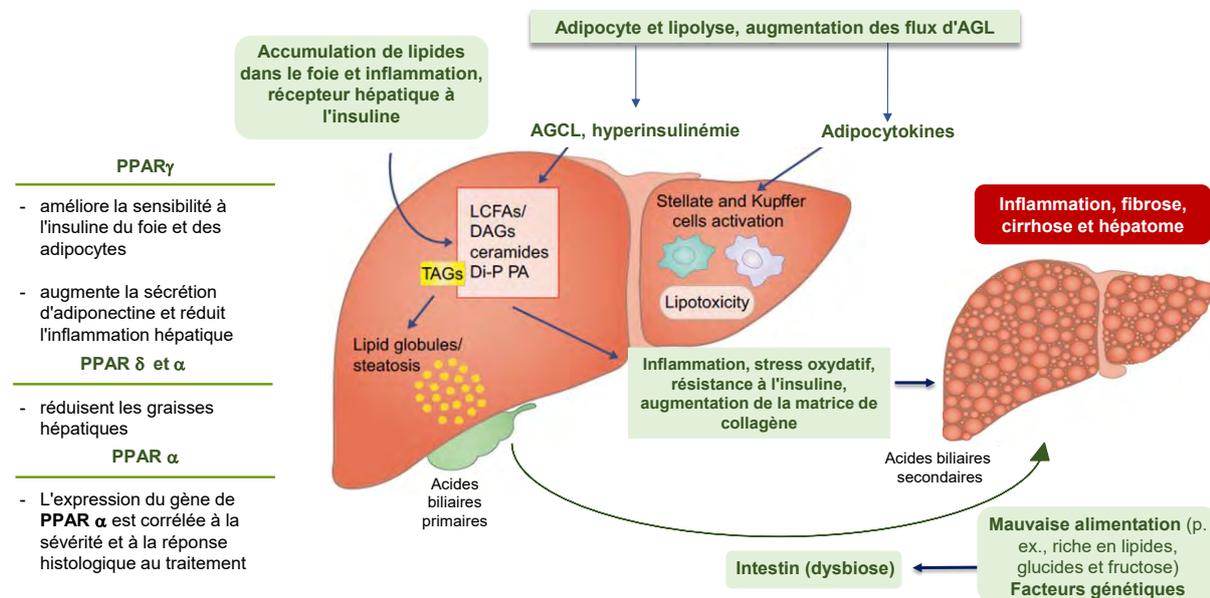
6.4.2.3 Le potentiel commercial d'IVA337 chez les patients atteints de la NASH est estimé à plus de 3,7 milliards d'euros

On estime que le marché mondial de la NASH devrait atteindre 35 à 40 milliards de dollars d'ici 2025 et que les médicaments de référence pourraient atteindre des pics de ventes annuelles de plus de 6 milliards de dollars³⁰. Venture Valuation estime que les ventes d'IVA337 sur le marché de la NASH pourraient être supérieures à 3,7 milliards d'euros par an au niveau mondial³¹. Le marché aux Etats-Unis représenterait 57 % des ventes annuelles totales (soit 2,1 milliards d'euros) et les 5 principaux pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) 29 % (soit 1,1 milliard d'euros). En supposant qu'OCA et Elafibanor soient tous deux commercialisés, la Société estime que la part de marché d'IVA337 pourrait atteindre 10 %. Les prévisions de ventes sont basées sur un prix départ-usine pour IVA337 égal au coût de traitement, toutes régions confondues, des patients par Victoza (Novo Nordisk), un médicament analogue du GLP-1 approuvé pour le traitement du T2DM qui a fait l'objet d'une étude restreinte de phase II chez 52 patients atteints de la NASH³². Les prix départ-usine de Victoza par an et par patient oscillent entre environ 1.600 euros en Espagne et en Italie, 1.700 euros au Royaume-Uni, 2.008 euros en France, 3.043 euros aux États-Unis, et 5.249 euros en Allemagne.

6.4.2.4 NATIVE : une étude clinique visant à prouver l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 chez les patients atteints de la NASH

La NASH est de plus en plus considérée comme l'expression hépatique du syndrome métabolique, l'IR, l'inflammation et la fibrose étant des caractéristiques courantes de la pathologie. Par conséquent, la Société considère qu'IVA337 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. Le potentiel d'IVA337 dans le traitement de la NASH s'appuie sur des résultats précliniques in vitro et in vivo générés par la Société ainsi que sur l'étude de six mois commanditée par l'Université de Floride et l'étude PIVENS susmentionnée portant sur la pioglitazone (PPAR γ) dont les résultats cliniques suggèrent des effets cliniques bénéfiques à long terme pour les patients atteints de la NASH.

1. Le profil pan-PPAR d'IVA337 offre une opportunité thérapeutique unique pour le traitement de la NASH



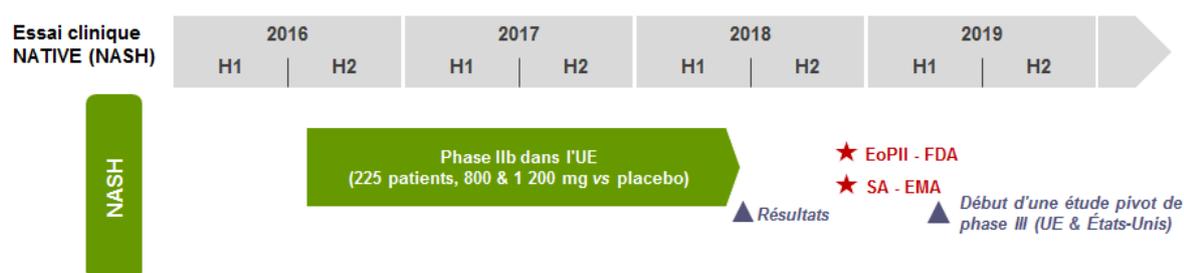
La Société vient de lancer l'étude NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy), une étude clinique de phase IIb multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de

³⁰ Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

³¹ Rapport de Venture Valuation

³² Source: Liraglutide Efficacy and Action in Non-Alcoholic Steatohepatitis (LEAN), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01237119?term=liraglutide+NASH&rank=2>

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 d'IVA337 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 par IVA337. Les principaux critères d'inclusion et d'évaluation retenus pour l'étude sont basés sur l'histologie hépatique de chaque patient : (i) un diagnostic histologique de la NASH se fondant sur les critères retenus par le *NASH Clinical Research Network* (stéatose, inflammation lobulaire quel qu'en soit son degré, « ballooning » des cellules du foie quel qu'en soit son niveau) et (ii) un score d'activité SAF de niveau 3 ou 4 (>2), un score de Stéatose SAF ≥ 1 et un score de Fibrose SAF <4. L'objectif principal 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.



Une fois l'étude finalisée, la Société prévoit de lancer une étude pivotale de phase III au cours du premier semestre 2019 en Europe et aux États-Unis. Cette étude se réalisera avec la formulation commerciale, actuellement en cours de développement. La sélection de cette formulation commerciale se réalisera lors d'une étude de phase I de pharmacocinétique clinique qui évaluera l'exposition d'IVA337 générée par trois types de formulation. Cette étude de phase I est en cours de préparation avec la société Eurofins.

IVA337 est soutenu par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine de la NASH. Le comité scientifique rassemble un groupe d'experts mondiaux dans la pathologie et les études cliniques portant sur la NASH.

2. Comité scientifique d'INVENTIVA pour l'étude clinique NATIVE

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Sven Francque	Universitair Ziekenhuis, Anvers	Belgique
Prof. Quinten Anstee	Institute of Cellular Medecine, Newcastle University	R.-U.
Prof. Pierre Bedossa	Hôpital Beaujon, Paris	France
Prof. Elisabetta Bugianesi	Université de Turin, Hôpital San Giovanni Battista	Italie
Prof. Vlad Ratziu	Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris	France

6.4.3 IVA337, le premier traitement modificateur de la maladie dans la SSc

6.4.3.1 SSc : une maladie mortelle sans traitement approuvé

La SSc est une maladie complexe touchant plusieurs organes qui affecte le système immunitaire, le système microvasculaire et le tissu conjonctif. Cette maladie touche particulièrement la peau, mais aussi les poumons, le cœur, le système digestif et les reins. La défaillance progressive des organes font de la SSc

une maladie grave et mortelle avec un taux de mortalité élevé. La visibilité clinique de l'affection cutanée lui a donné son nom d'origine « sclérodémie », du grec skleros (dur) et derma (peau). La reconnaissance clinique des deux modèles de sclérodémie constitue la base de la classification en deux sous-types : la sclérodémie limitée (lcSSc) et la sclérodémie diffuse (dcSSc). Ces sous-types se distinguent par leurs manifestations initiales, leur évolution et leurs pronostics :

- La forme limitée affecte généralement la peau située sur la partie distale des coudes et des genoux ; elle débute par un syndrome de Raynaud isolé, est associée à des anticorps anti-centromère (des anticorps qui apparaissent dans les maladies auto-immunes et fréquemment associés à la lcSSc) et se développe généralement plusieurs années après l'apparition du syndrome de Raynaud. L'atteinte des organes, principalement du système digestif et des vaisseaux pulmonaires, survient généralement après plus de 10 ans de progression de la maladie. La lcSSc limitée affecte 60 % des patients atteints de SSc.
- La forme diffuse touche plus largement la peau et peut commencer par un gonflement des mains et est concomitante à l'apparition d'un syndrome de Raynaud, d'une arthrite et d'un épaississement rapide de la peau. Elle est associée à une atteinte précoce des organes ciblant principalement la pneumopathie interstitielle, le cœur et les reins. La dcSSc affecte 40 % des patients atteints de SSc³³.

Si le pronostic diffère entre les deux sous-types, dans les deux situations, les patients souffrent d'un handicap majeur, d'une dégradation de leur qualité de vie et voient leur espérance de vie baisser avec un taux de survie à 11 ans de 93 % et 70 %, respectivement, pour les patients atteints de lcSSc et de dcSSc³⁴.

Les premières manifestations de la maladie apparaissent généralement entre 40 et 50 ans. La prévalence et l'incidence sont assez similaires pour l'Europe et pour les États-Unis (154 par million et 10-20 par million et par an)³⁵. Les femmes ont cinq fois plus de risque de développer une SSc que les hommes et on estime qu'environ 170 000 patients ont été diagnostiqués (102.000 aux États-Unis ; 67.000 dans les 5 principaux pays d'Europe ; 4.800 au Japon)³⁶.

Il existe un fort besoin médical non satisfait ainsi qu'un potentiel commercial attractif pour un traitement sûr et efficace. A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe aucun traitement pour la SSc. Le traitement actuel se limite à traiter certains des symptômes de la maladie, et notamment : le développement d'ulcères digitaux, l'hypertension pulmonaire, le syndrome de Raynaud ainsi que des manifestations spécifiques de la maladie sur les organes.

Les traitements actuels contre la SSc comprennent l'immunosuppression, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que des traitements ciblant les complications liées à la maladie comme des agonistes des récepteurs de l'endothéline (le Bosentan commercialisé par Actelion) pour traiter les ulcères digitaux ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pour traiter les crises rénales.

Un grand nombre des traitements actuellement utilisés sont associés à un risque d'effets secondaires graves et aucun, à la connaissance de la Société, n'est efficace pour traiter les causes sous-jacentes de la SSc, comme la fibrose, qui y joue un rôle essentiel.

Une palette de médicaments est utilisée pour traiter des symptômes ou des systèmes organiques spécifiques, dont beaucoup génèrent des effets secondaires importants. Les traitements disponibles incluent :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (prescrits pour traiter l'arthrite mais qui peuvent provoquer des problèmes gastro-intestinaux) ;
- les corticostéroïdes (prescrits pour traiter les myosites déclarées ou le syndrome de Sharp mais qui peuvent prédisposer à une crise rénale et sont donc utilisés seulement si nécessaire) ;

³³ European Scleroderma Trials and Research Group

³⁴ Journal of Rheumatology, 2013

³⁵ Orphanet

³⁶ ACR/EULAR 2013 criteria; *Epidemiology of systemic sclerosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2010

- divers immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et la cyclophosphamide qui peuvent traiter l'alvéolite pulmonaire mais ne traitent pas la cause sous-jacente de la maladie ; et
- la nifédipine qui peut aider à traiter le syndrome de Raynaud mais peut parfois aggraver les reflux gastriques. Le Bosentan, le sildénafil, le tadalafil et le vardenafil peuvent également être utilisés pour traiter le syndrome de Raynaud mais ne traitent pas la cause sous-jacente de la maladie.

6.4.3.2 IVA337 se positionne avantageusement comme l'un des produits antifibrotiques les plus prometteurs

Le développement de traitements sûrs et efficaces contre la SSc reste un challenge. Aucune nouvelle autorisation de mise sur le marché n'a été accordée au cours des 10 dernières années dans ce domaine et bien que l'activité de développement soit prometteuse, la Société pense que la majorité des produits en sont encore au stade préclinique ou à un stade précoce de leur développement clinique.

Le tableau suivant résume le pipeline de développement actuel pour le traitement de la SSc. Ce tableau montre que plusieurs agents biologiques immunosuppresseurs sont actuellement en développement pour le traitement de la SSc. IVA337 est l'un des rares agents thérapeutiques actifs par voie orale et le seul candidat en cours de développement présentant un mécanisme d'action anti-fibrotique panPPAR.

Développeur	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Phase
Roche	Tocilizumab	Anticorps anti-IL-6R	Voie sous-cutanée	III
BMS	Abatacept	Modulateur des cellules CD28T	Voie sous-cutanée	Iib
Bayer	Riociguat	Activateur de la guanylate cyclase	Voie orale	Iib
GSK	Belimumab	Anticorps anti-CD19b	IV	Iia
Corbus	Resunab	Agoniste de CB2R	Voie orale	II

Source : analyse de la Société

Les stratégies de développement de produits pour le traitement de la SSc incluent essentiellement des produits immunomodulateurs repositionnés sur cette indication comme le Tocilizumab de Roche ou le Belimumab de GSK. Riociguat de Bayer fait également partie de ces médicaments repositionnés. Aucun de ces médicaments ne repose sur une approche extensive ciblant la triade de la SSc (inflammation, vasculopathie et fibrose). IVA337, contrairement à ses concurrents, agit sur les modulateurs des voies impliquées dans la SSc et peut être considéré comme un potentiel médicament modificateur de la maladie qui pourrait permettre d'arrêter la progression de la maladie et d'inverser la fibrose existante. La Société espère ainsi qu'IVA337 fera la différence et se révélera plus efficace pour les patients. En outre, l'administration par voie orale d'IVA337 apportera un réel bénéfice aux patients, notamment, par rapport aux médicaments biologiques. IVA337 a également reçu le statut de médicament orphelin (OSD) par l'EMA en octobre 2014 et par la FDA en mars 2015 pour le traitement de la SSc, deux étapes importantes qui confirment le potentiel bénéfice clinique qu'IVA337 pourrait apporter aux patients dans des indications présentant un important besoin médical non satisfait. En outre, le fait de posséder le statut d'OSD procure des avantages réglementaires, notamment une période d'exclusivité de commercialisation de 10 ans dans l'Union Européenne et de 7 ans aux États-Unis.

Parmi les produits biologiques immunosuppresseurs en cours de développement, les trois les plus avancés sont Tocilizumab, Abatacept et Belimumab.

1. Tocilizumab : Roche

Tocilizumab, développé par Hoffmann – La Roche et Chugai et commercialisé sous les noms commerciaux Actemra et RoActemra est un immunosuppresseur indiqué principalement dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrite idiopathique juvénile systémique, une forme sévère d'arthrite touchant les enfants. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-6. L'interleukine-6 est une cytokine qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire et est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies, comme les maladies auto-immunes, les cancers à myélomes multiples et le cancer de la prostate³⁷. Hoffmann – La Roche est actuellement en train de repositionner Tocilizumab dans la SSc et une étude clinique de phase II a été récemment finalisée. Le principal objectif (amélioration de l'épaississement de la peau à 48 semaines) n'a pas été atteint. Hoffmann – La Roche est en train de lancer une étude clinique de phase III³⁸.

2. Abatacept : BMS

Abatacept, développé par BMS et commercialisé sous le nom commercial Orencia est un immunosuppresseur, indiqué principalement dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde modérée à sévère et de l'arthrite idiopathique juvénile systémique modérée à sévère, une forme d'arthrite qui touche les enfants. Abatacept est une protéine qui a été conçue pour supprimer l'activité des lymphocytes T du système immunitaire qui, une fois activés, provoquent une inflammation en cas d'arthrite juvénile idiopathique rhumatoïde et polyarticulaire³⁹. BMS est actuellement en train de repositionner Abatacept dans la SSc et une étude clinique de phase II est en cours.⁴⁰

3. Belimumab : GSK

Belimumab, développé par GSK et commercialisé sous le nom commercial Benlysta est un immunosuppresseur utilisé comme traitement complémentaire chez les patients adultes atteints de lupus érythémateux systémique. Belimumab est un anticorps monoclonal qui bloque une protéine appelée BLYS conduisant ainsi à une réduction de la durée de vie des lymphocytes B⁴¹. GSK est actuellement en train de repositionner Belimumab dans la SSc et une étude clinique de phase IIa est en cours⁴².

La Société espère démontrer une supériorité d'IVA337 en termes d'efficacité antifibrotique et pense que les médecins n'envisageront le Tocilizumab, Abatacept et Belimumab que pour leur capacité à moduler la réponse immunitaire, et privilégieront IVA337 lorsqu'ils auront besoin d'un médicament antifibrotique. La Société pense que son produit pourrait être supérieur en termes d'innocuité. En outre, IVA337 et ces agents biologiques immunosuppresseurs possèdent des mécanismes d'action différents, mais complémentaires qui, une fois combinés, pourraient apporter un bénéfice aux patients.

Parmi les produits à petite molécule en développement, les deux les plus avancés sont Riociguat et Resunab.

4. Riociguat : Bayer

Riociguat développé par Bayer et commercialisé sous le nom Adempas est un médicament indiqué dans deux formes d'hypertension pulmonaire : l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire. Ce médicament est en train d'être repositionné dans la SSc et une étude clinique de phase II a été lancée en janvier 2015⁴³.

La Société estime qu'IVA337 sera supérieur à Riociguat en termes de facilité d'administration aux patients et que les médecins favoriseront un médicament administré une fois par jour comme IVA337 à un médicament administré trois fois par jour et nécessitant une titration. En outre, la Société prévoit un risque limité quant aux interactions médicamenteuses.

5. Resunab : Corbus Pharmaceuticals

³⁷ Site Internet de l'EMA

³⁸ clinicaltrials.gov

³⁹ Site Internet de l'EMA

⁴⁰ clinicaltrials.gov

⁴¹ Site Internet de l'EMA

⁴² clinicaltrials.gov

⁴³ Clinicaltrials.gov : Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis

Corbus Pharmaceuticals développe Resunab, un mimétique de synthèse des endocannabinoïdes administré par voie orale qui se lie au récepteur CB2 exprimé sur les cellules immunitaires activées et les fibroblastes. Corbus Pharmaceuticals a lancé une étude clinique de 16 semaines avec une période d'extension ouverte de 12 mois dans la SSc afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de Resunab⁴⁴. Les résultats publiés après 16 semaines d'administration indiquent un certain niveau d'efficacité et Corbus souhaite à la lumière de ces résultats discuter avec la FDA le lancement d'une étude de Phase III.

6.4.3.3 Le potentiel commercial d'IVA337 chez les patients atteints de SSc est estimé à plus de 1,8 milliard d'euros

Compte tenu du fort besoin médical non satisfait dans le traitement de la SSc et de l'absence, à la connaissance de la Société, de médicament approuvé pour cette indication, la Société pense que la SSc est une opportunité commercialement attractive pour IVA337. La Société a chargé Venture Valuation d'estimer les ventes d'IVA337 sur le marché de la SSc. Les prévisions obtenues indiquent que IVA337, s'il est commercialisé seulement comme traitement de la SSc, pourrait atteindre des pics de ventes mondiales de 1,8 milliard d'euros d'ici 2030, le marché des Etats-Unis représentant 70 % du total des ventes annuelles (soit 1,28 milliard d'euros) et les 5 principaux pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) 26 % (soit 473 millions d'euros)⁴⁵. Les prévisions de ventes sont basées sur le prix départ-usine du Bosentan (Actelion Pharmaceuticals) qui s'élève par an et par patient à 22.968 euros au Royaume-Uni, à environ 30.000 euros en France, en Italie et en Espagne, à 34.659 euros en Allemagne, et à 51.227 euros aux États-Unis.

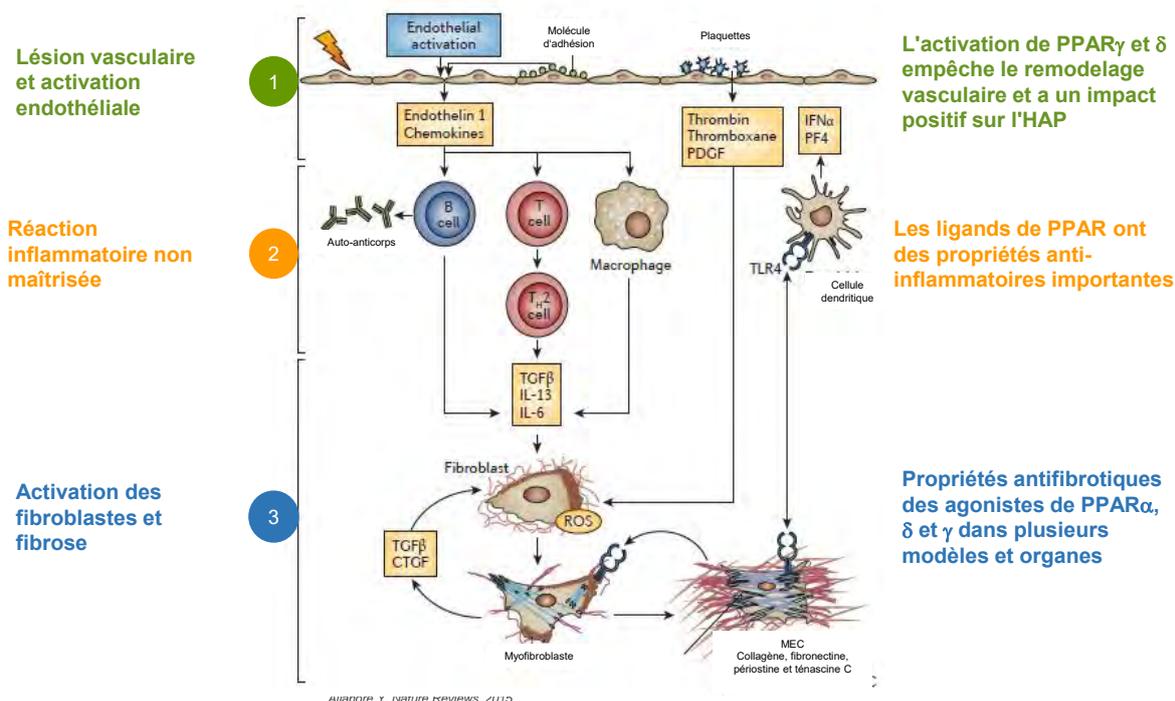
6.4.3.4 FASST : une étude autorisée par l'EMA visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 dans le traitement de la dcSSc

S'appuyant sur les données positives obtenues lors des précédentes études cliniques pharmacologiques et d'innocuité de phase I et phase IIa, la Société a amorcé le développement d'IVA337 dans le traitement de la SSc via une étude d'efficacité et d'innocuité de phase IIb (traitement de 48 semaines + suivi d'innocuité de 12 semaines) portant sur 132 patients diagnostiqués à un stade précoce (moins de 3 ans) de dcSSc active (étude FASST). L'étude est randomisée en double aveugle comportant deux groupes traités avec une dose active (45 patients dans chaque groupe de traitement) et un groupe traité avec un placebo. Deux doses d'IVA337 administrées deux fois par jour (800 et 1 200 mg) seront testées. Le principal objectif de l'étude sera un changement moyen du Modified Rodnan Skin Score (MRSS) à l'issue des 48 semaines. Le MRSS est un critère clinique validé qui mesure l'évolution de la fibrose de la peau et qui est corrélé à l'évolution de la fibrose au niveau des organes. Les patients retenus pour cette étude auront un MRSS entre 10 et 25 points. L'étude est menée dans 8 pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Suisse, Espagne, Pays-Bas et Pologne) et plus de 50 centres ont été sélectionnés. Le recrutement est en ligne avec le planning annoncé et la Société espère publier les premiers résultats de l'étude au milieu du second semestre 2018.

⁴⁴ Site Internet du laboratoire Corbus Pharmaceuticals, Communiqué de presse, 12 avril 2016

⁴⁵ Rapport de Venture Valuation

1. IVA337 : la première approche modificatrice de la maladie dans la SSc



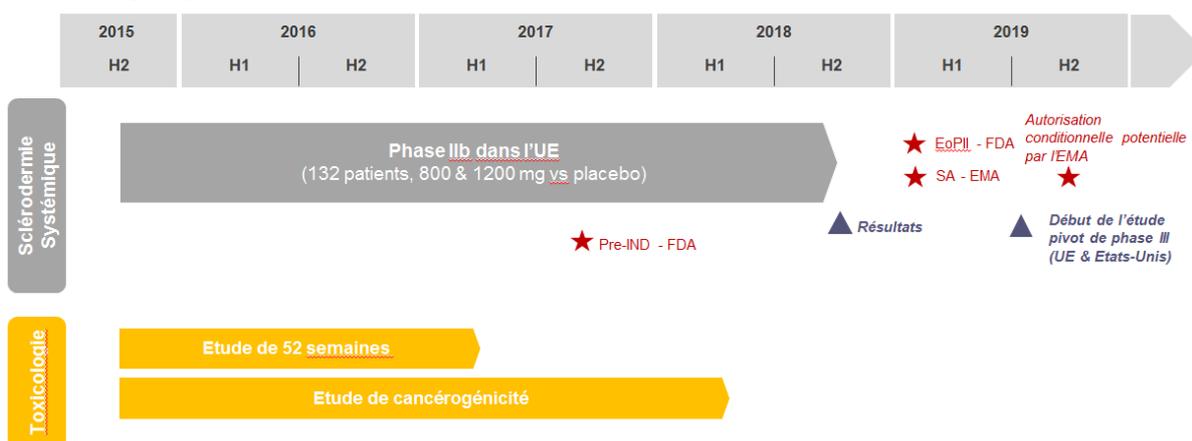
Parallèlement à cette étude clinique de phase IIb, la Société a initié et devrait finaliser d'ici mi-2018 toutes les études d'innocuité précliniques (y compris l'étude toxicologique d'une durée d'un an et les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans) nécessaires à l'obtention d'une AMM en Europe et aux États-Unis.

Une fois l'étude FASST finalisée, la Société prévoit de lancer au cours du premier semestre 2019 une étude pivotale combinée d'innocuité et d'efficacité de phase III portant sur des patients atteints de dcSSc et de lcSSc, dans des centres d'étude situés en Europe et aux États-Unis, et pour laquelle une IND (*Investigational New Drug*) sera ouverte avant l'étude de phase III.

Par ailleurs, la Société envisage de discuter avec l'EMA de la possibilité d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe au cours du second semestre 2019. De même, la Société explorera aux États-Unis les voies réglementaires accélérées disponibles telles que la désignation de « *breakthrough therapy* », de « *fast track designation* », de « *accelerated approval procedure* » ou la « *priority review* ».

La Société espère publier les premiers résultats de l'étude FASST au milieu du second semestre 2018. Le démarrage de l'étude pivot de phase III est prévu à la fin du premier semestre 2019 comme indiqué dans le calendrier suivant :

Essai Clinique FASST
Sclérodémie Systémique



L'étude FASST est soutenue par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine de la SSc. Le comité scientifique (voir ci-dessous) qui a élaboré le protocole de l'étude clinique FASST comprend notamment le Professeur Yannick Allanore (Université Paris Descartes : investigateur principal et président de l'*European League Against Rheumatism*), le Professeur Marco Matucci (Université de Florence : président de la *World Scleroderma Foundation*) et le Professeur Chris Denton (Royal Free Hospital, London) en qualité de co-investigateur principal.

2. Conseil consultatif d'INVENTIVA pour l'essai clinique FASST

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Yannick Allanore	UPD et président d'EUSTAR (European Scleroderma Trials And Research)	France
Prof. Marco Matucci Cerinic	UNIFI et président de la World Scleroderma Foundation (WSF)	Italie
Prof. Jörg Distler	Université d'Erlangen	Allemagne
Prof. Oliver Distler	Université de Zurich	Suisse
Prof. Christopher Denton	Royal Free Hospital	R. U.

6.4.4 Les données précliniques, d'innocuité et cliniques d'Inventiva maximiseront les opportunités de partenariat

La NASH et la SSc sont des indications extrêmement intéressantes pour des partenaires éventuels. Les forts besoins médicaux non satisfaits et, à la connaissance de la Société, l'absence de médicaments approuvés, offrent la possibilité de conclure des accords de licence très profitables. Des opérations récentes indiquent clairement l'appétence des laboratoires pharmaceutiques de référence pour des médicaments dans ces indications, qui se traduit soit par des opérations de fusion-acquisition, soit par des contrats portant sur plusieurs centaines de millions.

Par exemple, en janvier 2015, Gilead, une société cotée au Nasdaq, a annoncé l'acquisition auprès de Phenex, une entreprise allemande, du programme sur le récepteur X farnésyle (FXR) comprenant des petites molécules agonistes des récepteurs FXR destinées au traitement de maladies du foie, dont la NASH. Selon les termes de l'accord, Gilead versera à Phenex un paiement initial auquel s'ajouteront des paiements

d'étapes en fonction de l'atteinte de certains objectifs de développement. Le total de ces sommes pourrait atteindre 470 millions de dollars⁴⁶.

En mai 2015, Boehringer Ingelheim, un laboratoire pharmaceutique allemand, a acquis auprès de Pharmaxis, une société cotée à l'Australian Securities Exchange, un candidat médicament anti-inflammatoire de phase I qui a révélé une activité préclinique dans le traitement de la NASH. La valeur potentielle totale de cet accord pour Pharmaxis est supérieure à 750 millions de dollars, ce montant comprenant le paiement initial, les potentiels paiements d'étapes et redevances sur les ventes⁴⁷.

En avril 2016, Gilead a annoncé une autre opération dans ce domaine par l'acquisition de Nimbus Appolo, une filiale de Nimbus Therapeutics, qui détient le médicament NDI-010976 (un programme d'inhibiteurs de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC)) en phase I de développement dans la NASH. Aux termes du contrat, Gilead a accepté de verser un paiement initial d'un montant de 400 millions de dollars ainsi que des potentiels paiements d'étape pour un montant total de 800 millions de dollars.⁴⁸

La stratégie de la Société a pour objectif de concéder une licence d'exploitation sur IVA337 à un laboratoire pharmaceutique de premier plan possédant toute l'expertise et les ressources nécessaires pour mener à bien les études cliniques pivotales de phase III restantes, obtenir les autorisations de mise sur le marché dans la NASH et/ou la SSc et commercialiser les produits. En contrepartie, la Société espère recevoir des paiements initiaux, des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes.

6.5 IVA336 : LE PREMIER TRAITEMENT PAR VOIE ORALE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MPS I, II ET VI

6.5.1 Les MPS : un groupe de maladies dévastatrices⁴⁹

Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par un déficit en enzymes lysosomiaux responsables de la dégradation normale des glycoaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides. 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'IVA336 à produire deux formes de GAG solubles (les sulfates de dermatane - DS ; les sulfates de chondroïtine - CS) le place en très bonne position pour devenir le premier traitement par réduction de substrat destiné aux patients atteints de MPS I, II et VI, chez lesquels ces types de GAG s'accumulent.

Type de MPS	Enzyme déficiente	GAGs accumulés
MPS I	a-L-iduronidase (IDUA)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate d'héparane (HS)
MPS II	Iduronate-2-sulfatase (I2S)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate d'héparane (HS)
MPS VI	arylsulfatase B (ASB)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate de chondroïtine (HS)

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

La MPS I est causée par un déficit en a-L-iduronidase (IDUA), un enzyme nécessaire à la dégradation des GAGs, et notamment du sulfate d'héparane et du sulfate de dermatane. La MPS I se manifeste cliniquement

⁴⁶ Communiqué de presse de Gilead Sciences, Inc. et de Phenex Pharmaceuticals AG, 6 janvier 2015

⁴⁷ Communiqué de presse de Boehringer-Ingelheim et de Pharmaxis, 18 mai 2015

⁴⁸ Communiqué de presse de Gilead Sciences, Inc. et de Nimbus Therapeutics, LLC, 4 avril 2016

⁴⁹ H. Noh, J. I. Lee ; *Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses* ; *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 215-224

par un visage avec des traits grossiers, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, des troubles cardiaques et de la fonction respiratoire. Elle est subdivisée en trois sous-types cliniques : le syndrome de Hurler (MPS IH, forme sévère), le syndrome de Hurler-Scheie (MPS IH/S, forme modérée) et le syndrome de Scheie (MPS IS, forme atténuée ; anciennement appelée MPS V). Chaque phénotype présente une hétérogénéité considérable et des chevauchements en termes de symptômes et de gravité. Le syndrome de Hurler se caractérise par un déclin neurologique progressif précoce. En l'absence de traitement, il n'est pas rare que le patient décède prématurément des suites de troubles cardiaques et respiratoires. L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS I non traitée est environ d'une dizaine d'années pour les patients atteints du syndrome de Hurler, d'une vingtaine d'années pour les patients atteints du syndrome de Hurler-Scheie et normale pour les patients atteints du syndrome de Scheie⁵⁰.

La MPS II (syndrome de Hunter) est causée par un déficit en iduronate-2-sulfatase (I2S) qui entraîne une accumulation de sulfate d'héparane et de sulfate de dermatane dans le lysosome. Contrairement à toutes les autres MPS qui présentent un héritage autosomal récessif et n'apparaissent que chez les individus ayant reçu deux exemplaires d'un gène altéré, un exemplaire de chaque parent, la MPS II est une maladie liée au chromosome X. Par conséquent, elle affecte presque exclusivement les hommes bien que quelques cas affectant des femmes aient été signalés. Les caractéristiques cliniques de la MPS II sont similaires à celles de la MPS I et se manifestent sous des formes atténuées à sévères. Près de la moitié des patients souffrent de déficits neurologiques profonds (retard mental, retard de développement et crises convulsives). L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS II non traitée est de 10 à 15 ans pour les patients présentant les formes sévères de la maladie et de 20 à 60 ans pour les patients souffrant des formes les moins sévères.

Dans le cas de la MPS VI (syndrome de Maroteaux-Lamy), le déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B ; ASB) conduit à une accumulation de sulfate de dermatane et de sulfate de chondroïtine. Les patients présentent un visage avec des traits grossiers, une petite stature, des opacités cornéennes, une surdité, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, une valvulopathie cardiaque et une altération de la fonction respiratoire sans déficit intellectuel. Comme avec les autres MPS, le délai d'apparition, la vitesse de progression et l'étendue de la maladie peuvent varier entre les individus atteints de la maladie. L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS VI non traitée est d'une vingtaine d'années pour les patients présentant les formes sévères de la maladie et davantage pour les patients souffrant des formes les moins sévères.

6.5.2 Options thérapeutiques existantes, potentiel commercial et concurrence sur le marché des MPS I, II et VI⁵¹

Il n'existe aucun traitement contre les MPS I, II et VI, mais plusieurs options thérapeutiques 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 sont disponibles. Ces options thérapeutiques incluent :

- des soins symptomatiques ou de soutien ;
- des interventions chirurgicales ;
- une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) ; et
- des thérapies enzymatiques de substitution (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 et VI. 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.

S'agissant des patients atteints de MPS présentant une atteinte musculo-squelettique importante, de fréquentes chirurgies orthopédiques peuvent s'avérer nécessaires pour corriger les difformités et améliorer leur qualité de vie. Une amygdalectomie et une adénoïdectomie peuvent contribuer à améliorer la capacité respiratoire des patients, bien que nombre de patients auront besoin d'une oxygénothérapie au fur et à

⁵⁰ Mucopolysaccharidoses, Division Maladies rares de la Finnish Association of People with Physical Disabilities (Association finlandaise pour les handicapés physiques), 2013

⁵¹ H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 215-224

mesure de la progression de la maladie. Les autres complications peuvent entre autres être prises en charge par une myringotomie, une chirurgie de remplacement valvulaire et une décompression médullaire cervicale. L'intubation de la trachée en vue d'une anesthésie générale doit être réalisée avec beaucoup de précaution, notamment chez les patients sévèrement atteints qui présentent une distorsion des voies aériennes supérieures et une maladie pulmonaire restrictive.

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 lysosomaux⁵². 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 3 enzymes humaines recombinantes : la laronidase (Aldurazyme, commercialisé par Genzyme) pour la MPS I, l'idursulfase (Elaprase, commercialisé par Shire) pour la MPS II et la galsulfase (Naglazyme, commercialisé par Biomarin) pour la MPS VI. Les ERT ont connu un grand succès commercial, bien qu'ils nécessitent une perfusion hebdomadaire pouvant durer jusqu'à 4 heures, avec des ventes annuelles en 2014 de 192 millions de dollars dans le monde pour Aldurazyme, de 593 millions de dollars pour Elaprase et de 334 millions de dollars pour Naglazyme⁵³.

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 et VI 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'enzyme⁵⁴. La Société considère que la bonne distribution d'IVA336, 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'IVA336 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).

⁵² Bone marrow transplantation for lysosomal disorders ; Lancet 1995

⁵³ Rapports annuels des sociétés

⁵⁴ Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012;10 (Suppl 1):26–34; Sifuentes M, Doroshov 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 syndrome). *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.

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 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.

Néanmoins, les chercheurs sont toujours confrontés à de nombreuses difficultés et le recours à la thérapie génique reste très largement expérimental. En outre, la Société pense que, pour des raisons de sécurité, il est probable que les autorités réglementaires exigent un long délai entre le premier essai clinique et les essais suivants⁵⁵, faisant de la thérapie génique une solution potentielle à long terme pour les patients atteints de MPS.

La SRT vise à réduire le stockage lysosomal des GAGs en inhibant la synthèse des GAG, en synthétisant des GAG solubles ou en écartant les GAG 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 symptômes⁵⁶. À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, IVA336 est la première SRT à entrer en phase de développement clinique pour le traitement des MPS I, II et VI.

À la connaissance de la Société, les concurrents sur le marché de la MPS VI sont peu nombreux et la Société n'a identifié que deux concurrents potentiels.

Le premier est une thérapie génique développée par le consortium italien Meusix qui utilise des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) (les virus adéno-associés sont des petits virus dotés d'un génome d'ADN monobrin, non pathogène et considéré comme un vecteur viral prometteur pour le transfert du gène). Le développement clinique du traitement n'ayant pas encore commencé, la Société considère donc que les probabilités globales de succès du programme restent incertaines. En outre, la Société pense que, pour des raisons de sécurité, il est probable que les autorités réglementaires exigent un long délai entre le premier essai clinique et les essais suivants⁵⁷, faisant de ce programme une solution potentielle à long terme pour les patients atteints de MPS VI.

Le second est un programme lancé par Plexcera, une société de biotechnologie américaine, en vue de repositionner le pentosan polysulfate de sodium, un produit commercialisé pour soulager diverses affections médicales dont les thrombi et la cystite interstitielle chez l'homme et l'arthrose chez les chiens et les chevaux, en tant que produit destiné à traiter la MPS VI. Les résultats *in vivo* obtenus avec le pentosan polysulfate de sodium chez des rats atteints de MPS VI ont révélé une amélioration des effets thérapeutiques, et notamment une réduction des GAGs dans l'urine et les tissus. Ce produit est aussi développé par Plexcera dans la MPS I. Toutefois, à la différence d'IVA336, le mécanisme d'action de la modulation des GAGs n'est pas démontré et la Société pense que sa transposition chez l'homme reste incertaine.

Dans la MPS I, hormis le pentosan, les nouvelles approches comprennent deux projets au stade préclinique en thérapie génique, développés respectivement par Sangamo et RegenxBio qui devraient débiter des phases cliniques en 2017. Comme pour l'approche de Meusix, la Société considère que le stade précoce de ces projets et les obstacles réglementaires en font des options à long terme. Les autres approches comprennent deux programmes d'ERT visant à améliorer l'ERT actuellement commercialisée

⁵⁵ Food and Drug Administration, 2006

⁵⁶ Substrate Reduction Therapies for Mucopolysaccharidoses ; *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12, 1860-1865

⁵⁷ Food Drug Administration 2006

(Aldurazyme) : le programme AGT-181 par Armagen qui en est au stade des premiers essais cliniques (phase I/II) et une approche par traitement enzymatique développée par Amicus Therapeutics en phase préclinique.

Ces approches en thérapie génique, en cas de succès, pourraient être considérées comme une menace pour les ERT actuelles, mais la Société considère qu'elles ne devraient pas avoir d'impact sur le potentiel d'IVA336 du fait de leur différent mécanisme d'action.

Le paysage concurrentiel dans la MPS II est semblable à celui dans la MPS I et la MPS VI, avec une absence d'approche basée sur les SRT identifiée par la Société mais plusieurs programmes basés sur les ERT (notamment AGT-182 par Armagen, Hunterase par Green Cross, MTF-12S par BiOasis et JR-032 / JR-141 par JCR Pharmaceuticals) visant à concurrencer l'ERT actuellement commercialisé l'Elaprase. La Société ne considère pas ces programmes comme une menace directe au développement d'IVA336 du fait de leur mécanisme d'action différent. Des approches basées sur la thérapie génique en phase préclinique dans la MPS II sont aussi explorées par Sangamo, RegenxBio et Esteve. Les mêmes obstacles réglementaires présents pour ce type d'approche thérapeutique dans la MPS VI et I s'appliquent à la MPS II et font de ces programmes des concurrents potentiels à long terme.

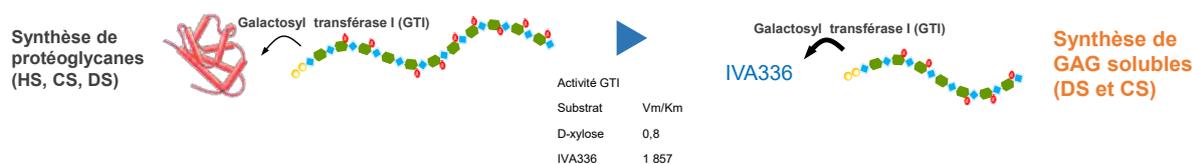
6.5.3 IVA336 : la première approche thérapeutique par réduction du substrat ciblant les patients atteints de MPS I, II et VI

IVA336 est une nouvelle petite molécule administrée par voie orale, découverte à l'origine par les Laboratoires Fournier et développée en collaboration avec GSK pour le traitement des thromboses post-opératoires, celle-ci pouvant induire la production de sulfates de dermatane et de chondroïtine circulants, deux glycoaminoglycanes qui inhibent la formation des thrombi sans entraîner de saignements.

Le produit a fait l'objet d'études cliniques de phases I et II portant sur la thrombose veineuse profonde post-opératoire et s'est révélé sûr et bien toléré. 648 volontaires sains ont reçu IVA336 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, IVA336 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 1161 patients pendant une durée pouvant atteindre 16 semaines. Ces essais ont confirmé l'innocuité et la tolérance d'IVA336. 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. Le développement d'IVA336 a été interrompu lorsque GSK a décidé de restituer tous les droits du produit aux Laboratoires Fournier.

En 2012, la Société a acquis tous les droits du produit et a procédé à une analyse approfondie du mécanisme d'action d'IVA336, lui permettant de découvrir que la production de sulfates de dermatane et de chondroïtine circulants peut ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de la mucopolysaccharidose, maladie dans laquelle les sulfates de dermatane et de chondroïtine s'accumulent dans les cellules. Le mécanisme d'action spécifique d'IVA336 permet la synthèse de GAGs solubles. Par conséquent, IVA336 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.

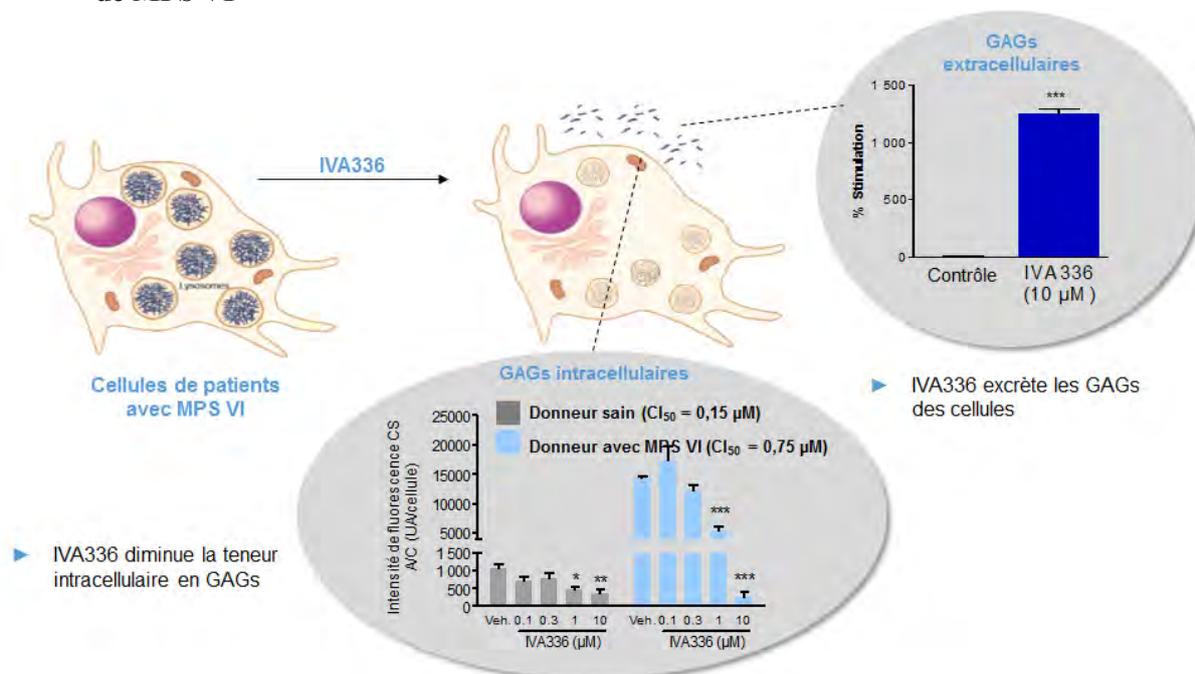
IVA336 permet la synthèse de GAG solubles



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

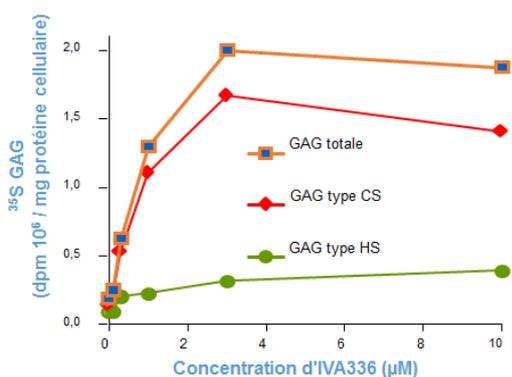
Le rôle thérapeutique potentiel d'IVA336 dans le traitement de la MPS VI a été démontré in vitro, dans des fibroblastes provenant de donneurs sains et de patients atteints de MPS VI, dans lesquels IVA336 a augmenté la sécrétion de GAGs des cellules en culture et a diminué de façon dose-dépendante la teneur intracellulaire de sulfate de chondroïtine (CS), tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. En effet, à 10 μM , IVA336 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 réalisée chez des volontaires sains, l'administration d'IVA336 a entraîné une augmentation des niveaux de GAGs dans le plasma.

6.5.3.1 IVA336 entraîne la synthèse et l'excrétion de GAGs solubles des cellules de patients atteints de MPS VI

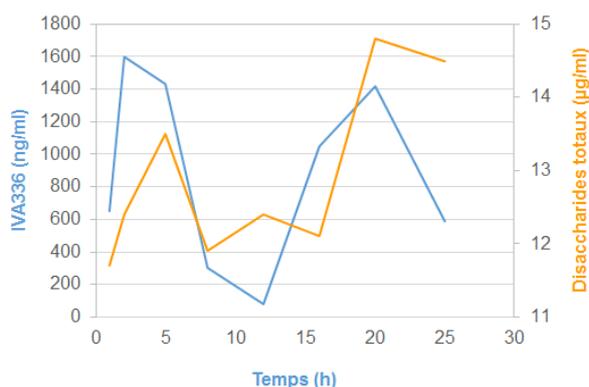


Source : données de la Société

IVA336 augmente la synthèse des GAGs cellulaires



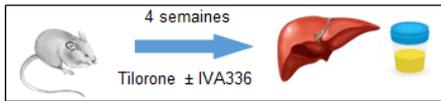
IVA336 (500 mg 2x/j.) augmente les taux sériques des GAGs chez les volontaires sains*



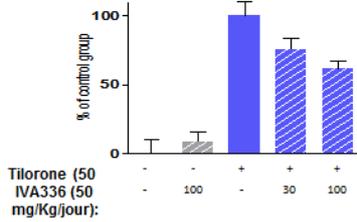
Source: données de la Société et * Myers A.L. et al. J. Clinical Pharmacol., 2008

La Société a apporté la preuve qu'IVA336 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 organes⁵⁸. Comme on peut le voir dans le graphique ci-dessous, l'administration par voie orale d'IVA336 à une dose de 50 mg/kg/jour pendant 28 jours a réduit significativement la quantité de GAGs accumulée dans le foie. De plus la Société a démontré dans un modèle de souris MPS VI génétiquement modifiés représentatif de la pathologie humaine que l'IVA336 réduit l'accumulation des GAGs dans des organes et tissus cibles observée chez les animaux malades.

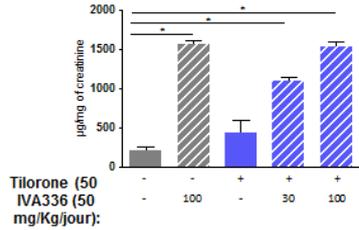
⁵⁸ Source : Prookopek M., Biochemical Pharmacology, 42, 11, 2187-2191, 1991



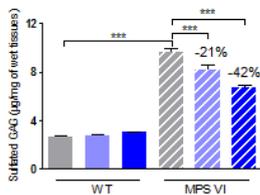
Teneur de GAG sulfatés dans le foie



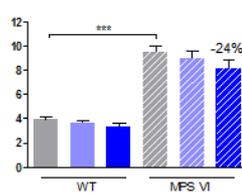
Teneur de GAG sulfatés dans l'urine



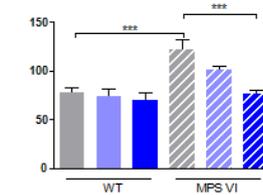
Niveau de GAG dans le foie



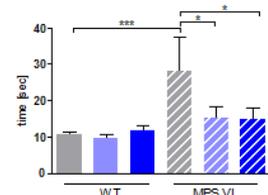
Niveau de GAG dans la ratte



PAL sérique



Test de mobilité "Pole-test"



Souris wild-type (WT)

Chowdiet
IVA336: 1.5 g/kg in food
IVA336: 4.5 g/kg in food

Souris mutées *Arsb* (MPS VI)

Chowdiet
IVA336: 1.5 g/kg in food
IVA336: 4.5 g/kg in food

Sur la base de ces résultats et de ce mécanisme d'action, IVA336 constitue une nouvelle SRT potentielle dans les MPS I, II et VI, maladies dans lesquelles les GAGs CS et DS s'accumulent dans le lysosome. Contrairement aux ERT actuellement approuvées, IVA336 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.

Distribution d'IVA336 dans les tissus suite à une administration par voie orale d'une dose de 25mg/kg, trois fois par jour pendant 5 jours, dans le cadre d'études in vivo :

6.5.3.2 L'administration orale d'IVA336 permet une distribution large et rapide dans des tissus insuffisamment traités par les ERT

Coeur



Concentration dans les tissus 14 µM

Os



4.1 µM

Cornée



1.6 µM

Cartilage



3.5 µM

Sources : données de la Société

6.5.4 Le potentiel commercial d'IVA336 sur le marché des patients atteints de MPS I, II et VI pourrait atteindre près de 0,9 milliard d'euros

Alors que la population de patients est très faible (environ 5.000 patients dans le monde atteints de MPS I, II et VI⁵⁹), le coût annuel de traitement que les ERT sont parvenues à garantir rendent les MPS I, II et VI commercialement très intéressantes.

Produit	Indication	Prévalence	Société	Coût annuel estimé	Ventes 2014
Naglazyme	ERT dans le traitement de la MPS VI	1/225 000 naissances vivantes	Biomarin	485 k\$	334 M\$
Elaprase	ERT dans le traitement de la MPS II	1/100 000 naissances vivantes	Shire	522 k\$	593 M\$
Aldurazyme	ERT dans le traitement de la MPS I	1/100 000 naissances vivantes	Genzyme	298 k\$	192 M\$

Source : LifeSci Capital equity research, Analysis of Orphan Drug Market, February 4, 2016, National MPS Society, presse, sites Internet de la Société ; taux de change : 1 \$ = 1,12 €

Le potentiel de ventes varie de manière significative en fonction des hypothèses de prix. Néanmoins, même avec des approches prudentes et un prix fixé à 250 000 dollars (proche de la référence de prix la plus basse, l'Aldurazyme), le potentiel maximal de ventes d'IVA336 pourrait atteindre, selon les estimations de la Société, près de 900 millions d'euros dans les trois indications (MPS I, II et VI)⁶⁰.

6.5.5 Un développement rapide et limité pour obtenir une autorisation de mise sur le marché

Tout en générant les données précliniques in vivo et in vitro additionnelles, la Société se prépare à lancer un programme clinique visant à valider le potentiel d'IVA336 sur des patients atteints de MPS. Ce programme clinique comprend :

- une étude des bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS VI ;
- une étude clinique de phases I/II en Europe visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'IVA336 chez les patients atteints de MPS VI ;
- une étude des bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS I et II ;
- une étude clinique de phase I chez des enfants atteints de MPS I, II et VI ; et
- une étude clinique pivotale de phase III visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour les MPS I, II et VI aux Etats-Unis et en Europe.

La première étape est une étude non-interventionnelle actuellement en cours pour développer une méthode quantitative permettant de mesurer les niveaux d'accumulation de GAGs dans les Globules Blancs (GB) et déterminer le niveau d'accumulation de GAGs dans les GB de 6 patients atteints de MPS VI traités ou non par ERT (3 patients auxquels est administrée une ERT et 3 patients naïfs) et 6 volontaires sains dont l'âge et le sexe correspondent à ceux des patients atteints de MPS VI. Les résultats de cette étude vont déterminer si l'examen du niveau de GAGs dans les GB est un potentiel bio-marqueur d'efficacité devant être évalué de manière plus approfondie dans les études cliniques interventionnelles d'IVA336 dans la MPS VI. Actuellement, la mise en place de cette étude est en cours dans un centre clinique aux Etats-Unis. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au cours du deuxième semestre 2017.

La seconde étape est l'étude clinique iMProveS (Improve MPS treatment) actuellement en préparation qui vise à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'IVA336 chez les patients adultes atteints de MPS

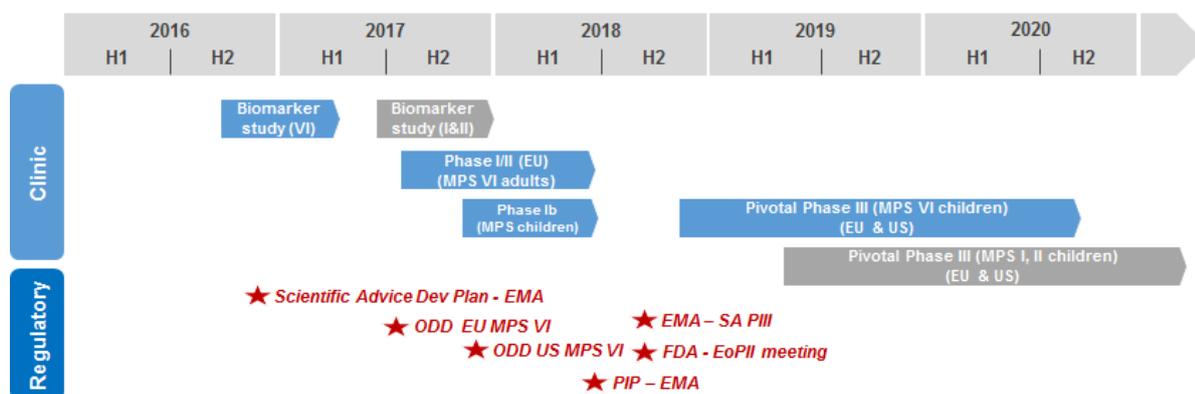
⁵⁹ The National MPS society ; Health Advances ; Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. ; Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 12 avril 2010;5:5.

⁶⁰ Sur la base (i) des estimations de ventes d'IVA336 dans la MPS VI réalisée par Venture Valuation avec un prix de vente égal à 50% du prix du Naglazyme et (ii) d'une extrapolation à la MPS I et II en fonction de la prévalence de ces deux maladies.

VI. Cette étude a été conçue dans le but, si elle s'avère positive, de lancer immédiatement des études pivotales de phase III portant sur les MPS de types I, II et VI. L'étude iMProveS est une étude de 26 semaines portant sur 24 patients atteints de MPS VI, 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'IVA336 (250 mg et 500 mg, deux fois par jour) avec ERT comparées à un placebo. Cette étude inclura également un bras supplémentaire où six patients non traités par ERT recevront une dose de 500 mg d'IVA336 deux fois par jour. L'étude est actuellement prévue dans un maximum de trois centres cliniques situés au sein de l'Union Européenne à partir du troisième trimestre 2017. Les premiers résultats de cette étude sont attendus mi-2018.

En parallèle de cette étude iMProveS, une étude courte de phase I chez les enfants sera conduite principalement afin de déterminer la dose devant être administrée durant l'étude de phase III. Les autres étapes comprennent la finalisation des tests toxicologiques, le développement d'une formulation pédiatrique et la préparation du matériel clinique.

L'étude iMProveS, si elle est positive, permettra de lancer une étude pivotale de phase III dans les MPS I, II et VI. Le protocole de l'étude pivotale devra faire l'objet d'une discussion avec les autorités réglementaires, mais la Société pense qu'un essai d'un an portant sur 70 patients sera nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les MPS I, II et VI. L'étude pivotale pourrait commencer au cours du deuxième semestre 2018 avec des premiers résultats disponibles en 2020.



IVA336 est soutenu par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine des troubles lysosomaux. Le comité scientifique (voir ci-dessous) qui a élaboré le protocole de l'étude clinique iMProveS comprend notamment les professeurs Paul Harmatz et Chris Hendriksz qui comptent parmi les leaders mondiaux dans cette pathologie et ont été impliqués dans les essais les plus récents menés dans la MPS. En outre, la Société interagit avec des associations de patients qui soutiennent activement les essais cliniques afin de découvrir des traitements innovants.

Conseil consultatif d'INVENTIVA pour l'étude clinique iMProveS

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Paul Harmatz	Children's Hospital & Research Center of Oakland, Oakland (Californie)	États-Unis
Prof. Chris Hendriksz	Manchester Academic Health Science Centre, Manchester	R.-U.
Prof. Fatih Ezgü	Département des maladies pédiatriques, Hôpital de Gazi, Ankara	Turquie

Parallèlement à la mise en œuvre de sa stratégie clinique, la Société souhaite obtenir en 2017 le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. La nécessité d'un plan de recherche pédiatrique (PIP) sera aussi étudiée et les discussions avec les autorités permettront d'identifier les options réglementaires permettant une mise sur le marché accélérée susceptibles de s'appliquer à IVA336, notamment aux États-Unis. Ces options pourraient également inclure la possibilité pour la Société de déposer auprès de la FDA une demande pour bénéficier du « *Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Incentive Program* ».

6.5.6 Inventiva conservera toute la valeur générée par IVA336 en commercialisant elle-même le produit

Les indications dans la MPS sont très intéressantes car elles combinent à la fois un fort besoin médical et une population de patients clairement identifiée, facilement accessible dans des centres hospitaliers spécialisés bien définis (voir tableau ci-dessous), et qui sont suivis par un nombre limité de spécialistes dans la MPS.

Centres d'expertise	France	Italie	Allemagne ⁽¹⁾	Espagne	R.-U.
MPS I	9	~30	~60	7	9
MPS II	11	~30	~60	7	9
MPS VI	7	~15	~35	7	9

Source : Orphanet ;

(1) Inclut tous les centres référencés comme experts en prise en charge médicale
Par conséquent, à ce jour, la Société prévoit de commercialiser elle-même le produit. Compte tenu du nombre limité de patients et d'hôpitaux à visiter, l'investissement en infrastructures commerciales serait limité et à la portée de la Société. En outre, la Société prévoit de mettre en place une infrastructure interne limitée pour couvrir la pharmacovigilance et les activités liées à la commercialisation du produit.

6.6 PROGRAMMES INTERNES DE DECOUVERTE DE MEDICAMENTS D'INVENTIVA : DES APPROCHES INNOVANTES POUVANT OFFRIR DE NOUVELLES OPPORTUNITES POUR LA MISE EN ŒUVRE DE FUTURS PARTENARIATS ET ACCORDS DE LICENCE

6.6.1 Une plateforme interne de découverte de médicaments permettant de fournir de nouveaux candidats médicaments

La plateforme de découverte de médicaments de la Société, acquise auprès d'Abbott, et l'expertise de ses scientifiques internes ont contribué à la mise en place d'un ensemble de technologies couvrant l'intégralité du processus de recherche. Cela permet à la Société de fournir régulièrement des candidats médicaments innovants. La technologie disponible en interne comprend des outils de validation de cible, des tests biochimiques, biophysiques, cellulaires et in vivo, des capacités en chimie médicinale et computationnelle, ainsi que des capacités ADME. La Société possède également ce qui est considéré comme un actif d'une très grande valeur consistant en une chimiothèque d'environ 240 000 molécules dont plus de 60 % ne sont pas disponibles dans les chimiothèques commerciales⁶¹. Cette chimiothèque et l'expertise des chimistes médicaux de la Société permettent de développer des candidats médicaments innovants et brevetables ciblant des indications choisies pour leur fort besoin médical non satisfait, l'existence d'une voie sûre pour la démonstration du concept clinique grâce à l'existence de populations cibles bien identifiées et la disponibilité de bio-marqueurs pour mesurer l'activité du composé.

La Société concentre son expertise en matière de découverte de médicaments dans trois principaux domaines : les petites molécules capables de moduler les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et les enzymes épigénétiques.

6.6.2 Facteurs de transcription : YAP/TEAD un programme innovant dans le domaine de l'oncologie

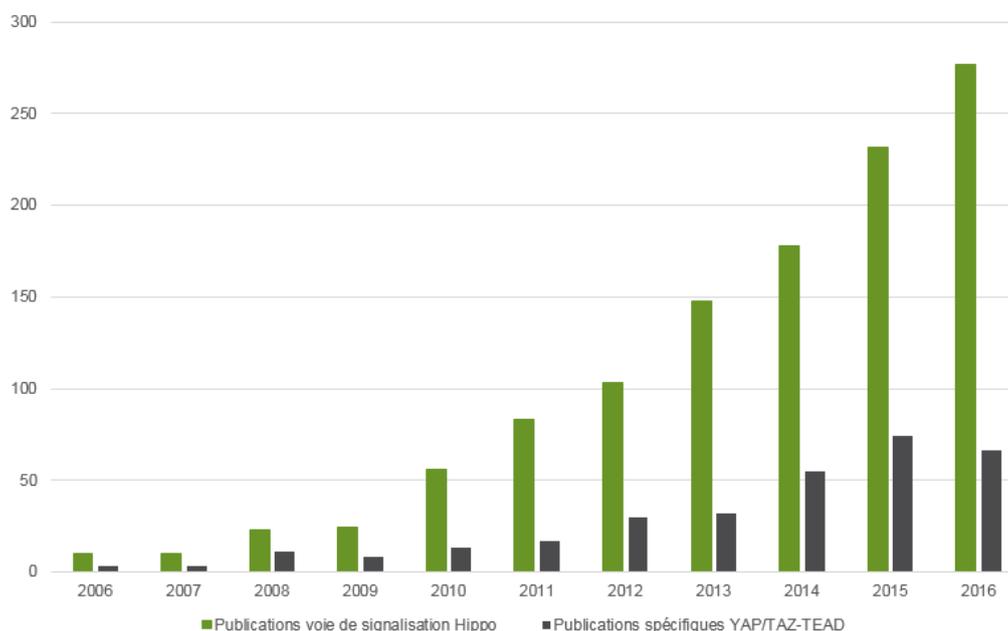
La voie de signalisation Hippo contrôle la différenciation et la prolifération cellulaires, la croissance tissulaire et la taille des organes. De fréquentes altérations de la voie Hippo ont été signalées dans le cas du mésothéliome malin et du cancer du poumon⁶². Elle est donc, comme le montre le graphique ci-dessous,

⁶¹ Comparaison avec l'échantillonnage ZINC Everything Library

⁶² Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

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 (estomac, poumon, ovaire, etc.).

L'évolution du nombre de publications référencées sur Pubmed concernant la voie de signalisation Hippo et l'approche yap/tead confirme l'intérêt croissant porté à cette nouvelle voie de signalisation du cancer



Source : Analyse de Pubmed réalisée par la Société

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 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 mois⁶³.

⁶³ Orphanet, 2015 ; National Comprehensive Cancer Network, 2012

Le cancer du poumon représente respectivement 40.000 et 225.000 des nouveaux cas de cancer en France et aux Etats-Unis avec 85% des patients mourant des suites de la progression de la maladie et des métastases⁶⁴. 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 souris⁶⁵.

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, le cancer du pancréas et le cancer des ovaires. Le programme progresse rapidement et la Société espère démontrer l'activité de ses inhibiteurs YAP/TEAD sur des modèles in vivo pertinents et disposer d'un composé conforme à l'ensemble des critères de nomination d'un candidat préclinique et prêt pour le lancement des études permettant les tests de toxicité conforme aux BLP fin 2019.

Ce programme a reçu deux subventions de recherche en juillet 2016. La première dans le cadre du programme Eurostars de l'Union Européenne qui a sélectionné le consortium TheraYAP : « *A tailored and rational approach for treating cancer patients with a YAP-TEAD inhibitor* » constitué de trois sociétés européennes dont Inventiva. Ce consortium permettra à Inventiva de lancer la mise en place de biomarqueurs ainsi que d'accéder à de nouveaux modèles in-vivo relevant des pathologies pouvant être adressées par le programme YAP/TEAD. La deuxième de la part de l'État français par l'octroi d'une subvention ANR au projet Hippocure: « *Development of inhibitors of the YAP-TEAD interaction for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and pleural malignant mesothelioma* » mis en place par Inventiva avec deux groupes de recherche de l'Institut Curie. Ce projet vise plus spécifiquement le développement d'un programme YAP/TEAD dans les cancers du mésothéliome et du poumon.

La Société envisage soit de mettre en place un partenariat de découverte de médicaments avec une société pharmaceutique sur le même modèle que celui adopté pour le partenariat avec AbbVie, soit de développer elle-même le produit pour ensuite octroyer une licence d'exploitation du programme une fois la validité du concept chez l'homme démontrée. Dans les deux options, la Société cherchera à recevoir un paiement initial/prix d'accès, des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes.

6.6.3 Enzymes épigénétiques : deux stratégies thérapeutiques prometteuses et reconnues dans le traitement du cancer

La Société a concentré ses recherches sur un sous-ensemble épigénétique spécifique appelé histone lysine méthyltransférases (HKMTs), pour lequel elle a développé des outils, des tests et des composés propriétaires. Deux programmes, l'un en interne (NSD2) et l'autre en collaboration avec un partenaire (la collaboration Epicure avec l'Institut Curie), ciblent les HKMTs. Ces deux approches sont soutenues par des subventions de recherche (Eurostars pour le programme NSD2 et ANR pour la collaboration Epicure), ce qui confirme l'intérêt scientifique et le potentiel élevés de ces approches.

6.6.3.1 NSD2 : une approche ciblée pour le traitement des myélomes multiples

Le NSD2 est une HKMT qui déclenche l'expression des oncogènes et la programmation oncogénique des tumeurs du myélome multiple. La suppression de NSD2 entraîne une régression des tumeurs du myélome multiple porteuses d'une translocation génétique spécifique chez la souris, ce qui laisse penser que NSD2

⁶⁴ 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.

⁶⁵ 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

peut être une cible thérapeutique pour les patients porteurs de cette même translocation, que l'on estime être présente dans 15 à 20 % des tumeurs du myélome multiple⁶⁶.

Le myélome multiple est une maladie rare qui affecte 114.000 patients dans le monde chaque année⁶⁷. Les statistiques aux Etats-Unis rapportent 26.850 nouveaux cas en 2015⁶⁸ (1,4 % de tous les nouveaux cas de cancer), 11.240 décès estimés (1,9 % de tous les décès dus au cancer) et un taux de survie à plus de 5 ans de seulement 44,9 %. Les tumeurs présentant la translocation génétique spécifique contrôlée par NSD2 ont un pronostic défavorable avec des rechutes fréquentes⁶⁹. Le marché du cancer du myélome multiple a atteint environ 10 milliards de dollars en 2015 et devrait atteindre 11,5 milliards de dollars d'ici 2017⁷⁰.

Grâce à des technologies basées sur de petits ARN interférents (SiRNA), la Société a validé le rôle de NSD2 dans les cellules cancéreuses du myélome multiple humain présentant la translocation génétique et a confirmé son potentiel en tant que cible thérapeutique. Par ailleurs, la Société a établi que NSD2 est une cible pouvant être modulée par des petites molécules en identifiant dans sa chimiothèque propriétaire plusieurs composés qui inhibent l'activité de NSD2. Ces composés sont activement profilés par les équipes de chimistes de la Société en vue de la préparation de la démonstration de la validité du concept in vivo.

Ce programme a reçu des subventions de recherche dans le cadre du programme Eurostars de la Communauté européenne qui a sélectionné le consortium EMTherapies (*Therapeutic use of Epigenetic Modulators in oncological and neurodegenerative disease*), constitué de trois sociétés de biotechnologie européennes impliquées dans la recherche épigénétique, dont Inventiva et son programme NSD2. La Société espère démontrer l'activité in vivo d'ici le premier semestre 2017 et fournir un candidat préclinique d'ici le deuxième semestre 2019.

La Société envisage soit de constituer un partenariat pour la découverte de médicaments avec une société pharmaceutique, soit d'octroyer une licence d'exploitation du programme une fois la validité du concept démontrée chez l'homme.

6.6.3.2 Epicure : une approche immuno-oncologique innovante développée conjointement avec un expert mondial en oncologie

La Société et l'Institut Curie ont conclu un accord de collaboration (se référer au chapitre 11 du présent document de référence) portant sur deux cibles HKMTs non divulguées dans le but de valider ces deux cibles dans le contexte d'une maladie chez l'homme et d'identifier de nouvelles petites molécules capables d'inhiber ces HKMTs. Cette approche pourrait activer la réponse immunitaire antitumorale. Cette collaboration combine le savoir-faire et l'expertise de renommée mondiale de l'Institut Curie dans les domaines de l'oncologie, des cibles épigénétiques et de la médecine translationnelle avec la plateforme de découverte de médicaments et la capacité de la Société à fournir des candidats médicaments. L'excellence de cette collaboration a été reconnue par l'État français par l'octroi fin 2014 d'une subvention ANR de 5 ans. Le montant accordé couvre une grande partie des coûts supportés par les deux parties.

La Société cherchera à octroyer une licence d'exploitation du programme à une société pharmaceutique en contrepartie d'un paiement initial/prix d'accès, de paiements d'étapes et de redevances sur les ventes.

6.6.4 Le programme Nurr1 : une approche axée sur la modification de l'évolution de la maladie pour le traitement de la maladie de Parkinson majeure

L'objectif du projet était d'identifier des agonistes sélectifs de Nurr1/RXR, administrables par voie orale et brevetables pour le traitement de la maladie de Parkinson (PD).

La Société a découvert et breveté plusieurs séries chimiques qui activent de manière sélective Nurr1-RXR et qui se sont révélées actives dans des modèles de référence in vitro et in vivo dans la PD.

⁶⁶ Cancer Research, 15 octobre 2013;73(20):6277-88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000. Epub 26 août 2013 : NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma

⁶⁷ International Agency for Research on Cancer, base de données GLOBOCAN 2012. Disponible sur le site : <http://globocan.iarc.fr>

⁶⁸ American Cancer Society

⁶⁹ Haematology, 2004

⁷⁰ Market Realist/Vision Gain

La PD n'étant pas une indication stratégique de la Société, il a été décidé de s'appuyer sur des collaborations externes pour faire avancer le programme. Actuellement, IV1583132, la molécule au stade le plus avancé, fait l'objet de recherches sur des modèles in vivo de maladie neurodégénérative induite par l'a-synucléine dans le cadre d'un accord de collaboration conclu avec le Prof. Anders Bjorklund (responsable du département de neurobiologie de l'université de Lund, Suède) et le Prof. Thomas Perlman (Département de biologie cellulaire et moléculaire, Ludwig Institute for Cancer Research, Suisse). La collaboration a reçu en novembre 2015 une subvention de recherche du Cure Parkinson's Trust, qui atteste de l'intérêt et du potentiel élevé de cette approche reposant sur un traitement modificateur de la maladie. Les résultats de cette collaboration n'ont pas démontré un profil suffisamment différenciant du composé IV1583132 par rapport au produit de référence. Des études supplémentaires en internes et en externe étant nécessaires soit pour approfondir le profil du composé soit pour développer un autre candidat préclinique, la Société a décidé considérant que l'indication PD n'est pas stratégique, de ne pas renouveler les collaborations externes du programme Nurrl.

6.6.5 Une plateforme de validation de cibles permettant de mettre en place de nouveaux partenariats et collaborations de recherche de médicaments

La Société a mis en place une plateforme interne de validation de cibles permettant de valider les cibles pour ses programmes internes ainsi que pour ceux de ses partenaires externes. Cette plateforme inclut des technologies de pointe (*knock-out* et *knock-in* génétiques, criblage phénotypique) et l'accès aux cellules de patients pour étayer la validation de cibles modificatrices de la maladie innovantes et identifier de nouveaux mécanismes d'action thérapeutiques. S'agissant des collaborations externes, la Société a spécifiquement mis en place une plateforme de validation de cibles dans le domaine de la fibrose qui couvre un vaste ensemble de tests in vitro spécifiques à la maladie incluant des fibroblastes provenant de cellules primaires humaines de patients ainsi que les modèles de fibrose in vivo de référence.

Cette plateforme a permis à la Société de mettre en place deux collaborations. La première avec AbbVie centrée sur la validation de cibles dans plusieurs maladies fibrotiques et la deuxième avec Boehringer-Ingelheim dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

La plateforme fibrose d'Inventiva couvre un large éventail d'outils et de tests diversifiés et ultramodernes

6.7 PARTENARIAT AVEC ABBVIE : UNE COLLABORATION STRATEGIQUE DE LONG TERME AVEC DES RETOMBÉES FINANCIERES POTENTIELLES IMPORTANTES

6.7.1 Le programme ROR γ : une approche transformationnelle pour le traitement du psoriasis modéré à sévère

La Société a identifié avec AbbVie de nouveaux agonistes inverses du récepteur nucléaire ROR γ , 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 0,9 et 8 % de la population mondiale, en fonction des pays⁷¹. 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 impliquée⁷².

Le traitement du psoriasis cible l'altération de la différenciation épidermique, ce qui réduit la réponse inflammatoire et ralentit la croissance des cellules cutanées impliquées. L'ampleur et la sévérité de la maladie déterminent généralement l'approche thérapeutique adoptée. Toutefois, le traitement du psoriasis peut apporter un assainissement de la peau, mais pas un remède. Dans le psoriasis léger, le traitement le plus souvent utilisé est local avec l'ajout de photothérapie dans les cas réfractaires. Dans le psoriasis

⁷¹ Journal of Investigative Dermatology (2013)

⁷² Annals of Rheumatic Diseases 2005

cytokines pro-inflammatoires Th17. L'inhibition pharmacologique de ROR γ 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 psoriasis⁸⁰. Ainsi, ROR γ 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 ROR γ , qui suppriment la production de cytokines inflammatoires dans les cellules Th17 humaines et qui sont actifs par voie orale dans plusieurs modèles de psoriasis.

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.

6.7.2 Un partenariat bien structuré et fructueux avec des retombées financières potentielles importantes

La Société a une équipe importante dédiée au partenariat ROR γ . Les équipes d'AbbVie et d'Inventiva se réunissent chaque trimestre, alternativement aux États-Unis ou en France, afin de passer en revue et de discuter des nouvelles données et de l'avancement global du projet. En outre, des rapports réguliers sont remis au comité de pilotage conjoint (JSC) qui réunit les membres des équipes de direction des deux sociétés. Ce comité est responsable de l'ensemble des décisions importantes, et notamment de la validation de l'achèvement des principales étapes de développement. La Société et AbbVie collaborent pour la sélection des candidats cliniques. Une fois les candidats cliniques sélectionnés, AbbVie sera seule responsable de leur développement clinique et détiendra tous les droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Ce programme conjoint progresse rapidement et la phase I a débuté dans le courant de l'année 2016 avec pour objectif d'obtenir des résultats en 2017. En contrepartie des ressources affectées à ce partenariat et pendant toute la durée du partenariat de cinq ans, la Société recevra des honoraires de recherche annuels d'environ 2,4 millions d'euros par an, payés par versements trimestriels. En outre, la Société peut prétendre à des paiements d'étapes en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur les ventes nettes des produits résultant du partenariat. Un premier paiement d'étape d'un million d'euros a déjà été versé à la Société en décembre 2015 et un second paiement d'étape de deux millions d'euros a été validé par la Société en avril 2016. Un troisième paiement d'étape de deux millions et cinq cent mille euros a été reçu par la Société en janvier 2017 pour l'entrée du programme en phase I, démontrant les progrès significatifs réalisés dans le cadre du projet ainsi que l'engagement d'AbbVie à poursuivre son investissement dans le développement du programme ROR γ .

6.8 LA COLLABORATION AVEC BOEHRINGER-INGELHEIM : UN DEUXIEME PARTENARIAT QUI CONFIRME L'EXPERTISE DE LA SOCIETE 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 différenciant par rapport aux

⁸⁰ Drug Discovery Today, 2014

médicaments actuellement commercialisés, le Nintedanib (commercialisé par BI) et la Pirfenidone (commercialisé par Roche).

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.

Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourrait aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étapes en fonction de l'avancement du programme de recherche et de développement et de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourrait aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

6.9 ORGANISATION DE LA SOCIETE : UNE EQUIPE DIRIGEANTE SOLIDE ET COMPLEMENTAIRE

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 constitué 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, **PDG 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 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 d'IVA337 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, il 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.

	<p>Docteur Jean-Louis Abitbol. Directeur médical et responsable du développement</p> <p>Jean-Louis Abitbol apporte à Inventiva plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement. Avant de rejoindre Inventiva, il a été directeur de la recherche, du développement et des affaires médicales mondiales au sein de HRA Pharma, où il a obtenu la commercialisation en vente libre d'EllaOne® en Europe, l'enregistrement du kétoconazole et la reconnaissance mutuelle de la métopirone dans le syndrome de Cushing. De 2004 à 2012, le Dr Abitbol a été directeur médical de Trophos (désormais Roche) et a dirigé le développement clinique d'Olesoxime dans les indications SMA, ALS, NASH, douleurs neuropathiques et lésion d'ischémie-reperfusion cardiaques. Auparavant, il a occupé des postes aux responsabilités croissantes au sein de laboratoires pharmaceutiques en France et aux États-Unis (Pierre Fabre, Jouveinal/Parke-Davis/Pfizer et CERNEP-Synthélabo).</p> <p>Jean-Louis Abitbol est titulaire d'un doctorat en médecine et d'un master en biomathématiques et en physiologie de l'université Denis Diderot. Il a fait son internat dans les hôpitaux de Paris. Il est un hépato-gastroentérologue accrédité avec une qualification en oncologie.</p>
	<p>Docteur Olivier Lacombe Directeur de la pharmacocinétique</p> <p>Olivier Lacombe a plus de 13 ans d'expérience en DMPK et a notamment travaillé pour Merck-Lipha, Servier, les Laboratoires Fournier, Solvay Pharmaceuticals et Abbott Laboratories. Il a une connaissance technique approfondie et une maîtrise complète de la gestion de projet en DMPK in vitro et in vivo au service de la découverte de médicaments, jusqu'au développement clinique en phase II. Olivier Lacombe a obtenu un doctorat en pharmacocinétique de l'université Paul Sabatier et est titulaire d'une maîtrise en métabolisme des médicaments de l'université Henri Poincaré et en biochimie de l'université Claude Bernard.</p>
	<p>Docteur Claudia Fromond Directrice de la biologie et de la pharmacologie</p> <p>Claudia Zuany-Amorim Fromond est une pharmacologue de formation ayant un solide bagage dans les domaines du cancer, de l'inflammation, de l'immunologie et des maladies respiratoires. Après avoir achevé son programme de bourse post-doctorale à l'Institut Pasteur, elle a travaillé pour Novartis, Pfizer, Sanofi, Thrombogenics et a occupé différents postes senior et contribué à la découverte de NCE et de NBE. Claudia a également beaucoup publié dans des revues très réputées telles que Science, Nature Medicine, Nature Reviews, Clinical Cancer Research, Journal of Clinical Investigation et Journal of Immunology.</p>
	<p>Docteur Christian Montalbetti Directeur de la chimie</p> <p>Christian Montalbetti a rejoint Inventiva après avoir travaillé chez Evotec, où il a dirigé avec succès de nombreux projets de chimie médicinale en collaboration avec des entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies dans différents domaines thérapeutiques et dans plusieurs classes de cibles. Il maîtrise la plupart des concepts de la chimie médicinale moderne et leur application à la résolution de problèmes relatifs à la découverte de médicaments. Il est l'auteur de plus de 25 articles et brevets. Christian diplômé de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris. Après avoir achevé son doctorat, il s'est vu proposer une bourse post-doctorale à l'université de Newcastle-upon-Tyne.</p>

Au total, la Société emploie 105 salariés, dont 1 employé temporaire. 86 salariés sont affectés aux activités de R&D tandis que 19 travaillent dans des fonctions support (finance, développement commercial, RH, juridique, informatique, gestion de site, etc.). La Société possède une grande expertise dans les domaines des contrats de licence et la mise en place d'accords de collaboration. La Société interagit avec des partenaires potentiels et est régulièrement en contact avec de grands groupes pharmaceutiques ainsi

qu'avec des entreprises de biotechnologie qu'elle rencontre soit lors de conférences scientifiques ou commerciales, soit lors de réunions *ad hoc*.

Les activités de recherche sont organisées en 4 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : 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. En outre, afin de renforcer le département des affaires cliniques et réglementaires, un médecin expérimenté a récemment rejoint l'organisation. Le Docteur Jean-Louis Abitbol, fort d'une vaste expertise clinique, sera responsable du suivi des essais cliniques de la Société ainsi que de la constitution et du renforcement du département développement clinique et affaires réglementaires.

Développement Clinique et Affaires Réglementaires

Ce département a été créé récemment afin de mener à bien les essais cliniques portant sur IVA337 et IVA336. À la date du présent document de référence, le département compte 8 personnes, dont un directeur médical, un médecin, deux responsables des opérations cliniques, un attaché de recherche clinique un responsable affaires réglementaires et deux chefs de projet^[1]. Ce département est responsable de la conception des plans de développement clinique et de la conduite des essais cliniques de la Société. Le département des opérations cliniques sélectionne et gère les CRO responsables des essais cliniques menés dans la SSc, 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 IVA337 et IVA336 qui rassemblent toute l'expertise requise pour faire progresser rapidement ces projets (CMC, toxicologie, affaires réglementaires, opérations cliniques, ADME,...). La Société prévoit de renforcer ce département, notamment au niveau médical.

Département Biologie et Pharmacologie

Ce département comporte 23 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.

Criblage et Gestion des Composés

Ce département comporte 9 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. Tous les criblages sont réalisés en interne sur l'une des cinq plateformes robotisées. 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 30,5 docteurs et scientifiques diplômés chargés de concevoir les meilleurs candidats médicaments brevetés. L'équipe est extrêmement compétente 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 11 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.

6.10 UNITE DE PRODUCTION ET EQUIPEMENT

Le siège de la Société est situé à 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.

6.11 UN PROCESSUS DE FABRICATION SOUS-TRAITE A DES FABRICANTS DE MEDICAMENTS SPECIALISES

La Société sous-traite la production et le conditionnement de ses principaux candidats médicaments, à savoir IVA337 et IVA336.

La fabrication d'IVA337 est sous-traitée à deux CMO de premier plan. La fabrication principale de l'ingrédient pharmaceutique actif a été confiée à Corden Pharma (France) avec déjà 8 lots représentant un total de 350 kg de produit fabriqué. La Société ne prévoit aucune difficulté technique pour augmenter le processus à 120 kg/lot. IVA337 est une entité chimique stable dont la période de validité du contrôle qualité est de 24 mois. La fabrication secondaire du médicament a été confiée à Almac (UK) et le processus de fabrication a été augmenté avec succès à 40 kg par lot (environ 60 000 comprimés) sur des sites qualifiés GMP suite à des inspections effectuées par les autorités sanitaires américaines et européennes. Le produit est stable avec une durée de conservation de 2 ans. Une option de secours pour la fabrication secondaire a été mise en place.

S'agissant d'IVA336, la Société a conclu un accord avec Dr Reddy's Laboratories Limited, un CMO renommé possédant l'expertise en chimie nécessaire pour synthétiser IVA336 et pour fabriquer le principal ingrédient actif requis pour l'essai clinique iMProveS. En dehors de la fourniture du principe actif, Dr Reddy's Laboratories Limited sera également responsable, sous la supervision de la Société, de la préparation de la section Chimie, Fabrication et Contrôles et de l'Investigational Medicinal Product Dossier. Pour l'étude iMProveS, la Société utilisera la formulation actuelle qui est adaptée pour une population adulte. Une nouvelle formulation pédiatrique sera développée pour les études pivotales de phase III.

7. ORGANIGRAMME

7.1 ORGANIGRAMME SIMPLIFIÉ DE LA SOCIÉTÉ

Néant, la Société ne détenant aucune filiale ou participation.

7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS

La Société ne détient ni filiale, ni participation.

8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIERES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1 IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIÉES

8.1.1 Propriétés immobilières

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 12.000m² regroupant un ensemble de bâtiments à usage de laboratoires, bureaux et bâtiment annexes ; et
- d'une maison d'habitation, situé au 52, rue de Dijon à Daix (21), acquise en viager et dont la pleine propriété a été acquise par la Société en novembre 2014.

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.

8.1.2 Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont présentées dans la note 2.4.2 de l'annexe aux comptes annuels établis en normes IFRS figurant à la section 20.1.2 « Comptes sociaux pour les exercices 2015 et 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence.

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

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.

Pour davantage de précisions sur les questions environnementales, se référer à la section 26.2 « Responsabilité sociale et environnementale » du présent document de référence.

Installations classées

Le site de recherche de la Société est soumis et se conforme à la réglementation environnementale relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

En droit français, les "installations classées pour la protection de l'environnement" (ou 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'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) pour l'utilisation de substances radioactives scellées ne représentant pas d'impact direct pour l'environnement.

Amiante

En application des articles R.1334-14 et suivants du Code de la santé publique, les propriétaires d'immeubles destinés à un usage autre que d'habitation doivent faire réaliser un repérage des matériaux et produits contenant de l'amiante. En fonction du résultat de l'évaluation de l'état de conservation, le rapport de repérage préconise soit une évaluation périodique de l'état de conservation des matériaux et produits contenant de l'amiante, soit une mesure d'empoussièrement dans l'air, soit des travaux de confinement ou de retrait de l'amiante.

Ces propriétaires doivent également constituer et conserver un dossier intitulé "dossier technique amiante" (DTA). Le DTA doit être tenu à jour par le propriétaire et intégrer les éléments relatifs aux matériaux et produits contenant de l'amiante découverts à l'occasion de travaux ou d'opérations d'entretien.

Les locaux situés 50 rue de Dijon à Daix appartenant à la Société, ont fait l'objet d'un repérage de matériaux contenant de l'amiante effectué entre le 23 et le 25 avril 2012. Le rapport de repérage a permis l'établissement d'un DTA conformément à l'article R. 1334-29-5 du Code de la santé publique.

Le rapport de repérage et le DTA ont révélé que seule la couverture du bâtiment 4 était dans un état dégradé et préconisaient des travaux de remplacement ou de confinement non obligatoires. Selon ce rapport et ce DTA, les autres matériaux amiantés détectés étaient en bon état de conservation ne nécessitant pas la réalisation de travaux de remplacement ou de confinement.

Atmosphères explosives

Par ailleurs, la Société est soumise et se conforme à la réglementation applicable aux atmosphères explosives (directive 1999/92/CE concernant les prescriptions minimales visant à améliorer la protection en matière de sécurité et de santé des travailleurs susceptibles d'être exposés au risque d'atmosphères explosives, dite directive « ATEX », transposée notamment par l'article R. 4227-42 et suivants du Code du travail, ainsi que par l'arrêté ministériel du 8 juillet 2003 relatif à la protection des travailleurs susceptibles d'être exposés à une atmosphère explosive NOR SOCT0310971A) pour l'exploitation de son site de recherche situé à Daix.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE

Le présent chapitre est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016.

Les commentaires sur les comptes présentés au chapitre 9 du présent document de référence, sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

Les informations qui suivent relatives aux résultats de la Société doivent être lues conjointement avec l'ensemble du présent document de référence et notamment avec les états financiers de la Société établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

9.1 Présentation générale de la Société

Inventiva est une société biopharmaceutique disposant de plusieurs candidats médicaments au stade clinique et préclinique dont l'objectif est de développer et de mettre à disposition des patients de nouvelles molécules thérapeutiques.

Les efforts de recherche et développement (« R&D ») de la Société portent sur trois axes prometteurs que sont les maladies fibrotiques, qui sont à l'origine de 45% des décès dans le monde⁸¹, le traitement de certaines formes de maladies lysosomales et l'oncologie, avec pour priorité le développement d'indications dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la réglementation en vigueur permettent un développement accéléré.

La Société a été créée en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua mais n'a commencé ses activités opérationnelles qu'en août 2012 à compter du rachat d'une plateforme intégrée de R&D et d'un portefeuille de candidats médicaments appartenant à Abbott (et auparavant au groupe Fournier acquis en 2005 par le groupe Solvay puis racheté en 2010 par Abbott). Cette plateforme comprend des laboratoires de 12 000m² situés à Daix en Bourgogne, des équipements et une bibliothèque de 240 000 molécules.

Le portefeuille de candidats médicaments de la Société est riche et diversifié avec deux produits en phase clinique (IVA337 dont l'étude clinique de phase IIb dans la NASH et l'étude clinique de phase IIb dans la SSc sont en cours et IVA336 dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer au second semestre 2017 dans la MPS), un partenariat de recherche prometteur avec AbbVie dont le projet RORγ dans le traitement de maladies auto-immunes proche de l'entrée en phase I et plusieurs projets innovants au stade préclinique (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure).

La stratégie de la Société pour ses candidats médicaments s'articule autour de trois axes :

- assurer le développement rapide et la mise sur le marché de son candidat médicament IVA337 pour le traitement de la NASH et de la SSc par la conclusion d'accords de licence avec de grands groupes pharmaceutiques une fois les phases cliniques de phase IIb finalisées ;
- progresser rapidement dans le développement du candidat médicament IVA336 dans le traitement des différentes formes de MPS en vue d'une commercialisation en propre ; et
- maximiser la valeur de son portefeuille de produits pré-cliniques actuels (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure) par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats de licences.

La Société met également à disposition de ses clients (sociétés de biotechnologie et sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou mondiale) sa plateforme de R&D et propose une activité de prestations de services telles que l'identification de cibles, le criblage de bibliothèques de molécules ou la mise en place de modèles in vivo ou in vitro.

⁸¹ Source: *The Journal of Clinical Investigation; Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases; March 2007*

9.2 Principaux facteurs ayant affecté la performance de la Société

9.2.1 Accord conclu avec Abbott

Description de l'APA

Le 27 août 2012, dans le cadre du démarrage opérationnel de son activité, la Société a conclu un accord d'achat d'actifs (*Asset Purchase Agreement*) avec Abbott (l'«APA») (se référer à la note 2.1.2 *Faits marquants* de l'annexe aux états financiers IFRS présente à la section 20.1.2 « Comptes sociaux pour l'exercice 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence). L'APA a porté notamment sur l'acquisition d'un site industriel pour une valeur de 3,5 millions d'euros, d'une chimiothèque de molécules et des immobilisations corporelles pour 4,1 millions d'euros et des brevets pour 1 euro. La valeur totale d'acquisition de ces actifs s'est élevée à 8,4 millions d'euros.

Aux termes de l'APA, la Société

- a bénéficié d'un versement exceptionnel par Abbott à hauteur de 8,4 millions d'euros, couvrant l'acquisition des actifs précisés ci-dessus ;
- et bénéficie encore de versements trimestriels complémentaires par Abbott, étalés sur cinq années, pour un montant total de 96,0 millions d'euros dont le dernier versement doit intervenir en avril 2017. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société sous les conditions (i) du maintien de l'activité de recherche sur le site de Daix, jusqu'au paiement du dernier versement, d'activités pharmaceutiques et de recherche y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (ii) du respect de l'utilisation des fonds destinés exclusivement au financement d'activités pharmaceutiques et de recherche y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (iii) du maintien de certains salariés pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA. Les versements effectués ne peuvent faire l'objet d'une réclamation a posteriori par Abbott.

A la date du présent document de référence, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 104 414 K€ correspondant aux termes de l'APA, soit 100,0% du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires évoqués ci-dessus. Ce montant inclut :

- les versements réalisés par Abbott au 31 décembre 2016 (se référer à la section 10.1.4 « Autres sources de financement » du présent document de référence) dont le montant s'élève à 98 228 K€ ; et
- deux versements trimestriels complémentaires reçus entre le 1er janvier 2017 et la date du présent document de référence, dont le montant s'élève à 6 185 K€.

Traitement comptable de l'APA

L'APA est analysé conformément aux normes IFRS comme une acquisition d'activité. Dans ce cadre, les versements obtenus décrits ci-dessus entrent dans l'évaluation du prix d'acquisition payé par la Société.

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 du respect par la Société des engagements prévus dans l'APA, la Société est en droit de recevoir les versements trimestriels complémentaires décrits ci-dessus qui sont en application du référentiel IFRS considérés comme dus à la Société dès la date de conclusion de l'APA nonobstant leurs paiements étalés dans le temps. Dès lors, ces versements constituent un prix « négatif » de 96,0 millions d'euros payé par Abbott à la Société. La juste valeur de ce montant à recevoir a été évaluée à 94,2 millions d'euros pour tenir compte de l'impact d'actualisation évalué à 1,8 millions d'euros au total.

Impacts financiers de l'APA sur le compte de résultat et sur les flux de trésorerie

Cette opération génère un goodwill négatif de 102,5 millions d'euros qui a été comptabilisé en résultat non courant lors de l'acquisition en 2012, 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 » partiellement différé 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. L'actualisation représente la prise en compte de l'échéancier de paiement de la créance dans son évaluation à la juste valeur. Cette créance est ensuite « désactualisée » (conduisant à son augmentation dont la contrepartie est constatée en résultat financier mais sans impact sur la trésorerie) et réduite au fur et à mesure de la réception des paiements conformément à l'échéancier contractuel.

La désactualisation étant calculée sur les flux futurs à percevoir au fur et à mesure des encaissements, les impacts comptables de la désactualisation diminuent progressivement au fil des périodes.

Par ailleurs, la comptabilisation du goodwill négatif en 2012 crée une différence par rapport à sa prise en compte fiscale, matérialisée par un impôt différé s'élevant à 28,7 millions d'euros en 2012. Cet impôt différé passif est comptabilisé en 2012 et diminue progressivement sur les périodes présentées.

Les impacts dans le temps de cette opération sur le compte de résultat et sur le tableau de flux de trésorerie des exercices clos le 31 décembre 2012, 2013, 2014, 2015 et 2016 ont été synthétisés ci-dessous :

En milliers d'euros	2012	2013	2014	2015	2016
Impacts résultat					
Ecart d'acquisition négatif	102 535	-	-	-	-
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305	127
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619	6 072
Total des impacts résultat	74 134	7 187	6 940	6 924	6 199
Impacts trésorerie					
Encaissement au 27 août 2012	14 511	-	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426
Total des impacts trésorerie	20 654	20 022	19 897	20 229	17 426

**Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 98,2 M€ au 31 décembre 2016) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012*

9.2.2 Le développement de programmes cliniques et pré-cliniques

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement ont mobilisé l'essentiel des ressources pour permettre l'avancement principalement du programme clinique IVA337, dont l'étude clinique de phase IIb dans la NASH et l'étude clinique de phase IIb dans la SSc sont en cours, et dans une moindre mesure le programme clinique IVA336, dont la phase clinique I/II devrait commencer au second semestre 2017 dans la MPS, ainsi que le développement du portefeuille pré-clinique de produits de la Société (se référer au chapitre 6 « Aperçu des activités » du présent document de référence).

L'évolution de ces coûts est décrite en section 9.4.2 « Charges opérationnelles » du présent document de référence.

9.2.3 Crédit Impôt Recherche

Le Crédit Impôt Recherche (« CIR ») est une des sources significatives de financement de la Société. Le CIR est octroyé aux entreprises par l'administration fiscale 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 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt 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.

Les dépenses prises en compte pour le calcul du CIR concernent uniquement les dépenses de recherche. Les variations du montant du crédit impôt recherche sont liées aux variations des dépenses éligibles (notamment la masse salariale liée à la recherche et les études répondant aux critères fixés par l'administration fiscale) composant l'assiette de calcul, décrites en section 9.4.2.1 « Dépenses de recherche » du présent document de référence.

Suite à la réception du rapport d'expertise sur le CIR produit par la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT), une provision d'un montant de 346 K€ a été comptabilisée, correspondant à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de cette obligation par le management. Des informations complémentaires sont données en note 2.6.5. *Événements postérieurs à la clôture* des états financiers de la Société établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

9.2.4 Partenariat de recherche avec Abbvie

Le partenariat de recherche avec Abbvie est décrit en section 9.3.1 « Produit des activités ordinaires » du présent document de référence.

9.2.5 Autres informations au titres des facteurs pouvant influencer sensiblement sur les opérations de la Société

D'autres facteurs pouvant influencer sensiblement sur les opérations de la Société sont décrits dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence.

9.3 Description des postes du compte de résultat

9.3.1 Produit des activités ordinaires

La Société a conclu en août 2012 un accord de partenariat avec AbbVie (le « **Partenariat Abbvie** ») qui prévoit le versement par AbbVie à la Société d'honoraires sur une base de 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustable annuellement en fonction de l'inflation, en contrepartie de prestations de la Société fournies sur deux projets (le projet ROR γ et un projet dans le domaine de la fibrose).

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus du Partenariat AbbVie qui représentent respectivement 82,5% et 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2015 et 2016.

Un autre partenariat de recherche de découverte et de licence, représentant un chiffre d'affaires de 1 000 K€ reconnu sur l'exercice a été signé en 2016 avec le laboratoire Boehringer Ingelheim (« **BI** ») tel que décrit à la section 22.3 « Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim (« **BI** ») » du présent document de référence.

Dans une moindre mesure, le produit des activités ordinaires inclut d'autres prestations de services de recherche fournies par la Société.

9.3.2 Autres produits opérationnels

Les autres produits opérationnels sont principalement composés du CIR sur l'ensemble des périodes présentées, et dans une moindre mesure, de subventions liées à des programmes de recherche.

9.3.3 Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles sont composées des dépenses de recherche, des dépenses de *marketing* et de développement commercial et de frais généraux et administratifs.

Dépenses de recherche :

Les dépenses de recherche comprennent principalement :

- les dépenses de personnel en charge des travaux de recherche ;
- les études qui englobent l'ensemble des prestations ou services de recherche réalisés en externe par des sociétés de recherche spécialisées en fonction des besoins et des phases de développement des programmes de la Société ;
- les consommables, qui regroupent l'ensemble des articles et produits nécessaires à l'activité de recherche, dont des bio-réactifs, protéines, réactifs chimiques, plasmides, cellules, ainsi que des consommables de laboratoires. La consommation de ces articles et produits dépend de l'évolution de l'effectif affecté à l'activité de recherche ainsi que de la nature et des phases de développement des programmes de recherche ;
- la maintenance qui concerne d'une part la maintenance générale des bâtiments dédiés à l'activité de recherche et d'autre part la maintenance spécifique du parc d'équipements de recherche ;
- les dépenses de dépôt et maintien des brevets ;
- les dotations aux amortissements des brevets et des équipements utilisés pour les travaux de recherche ; et
- les charges relatives aux systèmes d'informations, constitués principalement d'applications scientifiques.

Dépenses de marketing et développement commercial :

Ces dépenses correspondent à l'ensemble des coûts engagés par la Société dans le cadre de l'activité de prospection commerciale.

Elles comprennent principalement deux natures de charges :

- les salaires des responsables du développement commercial de la Société ; et
- les honoraires des prestations de prospection commerciale.

Frais généraux et administratifs :

Les frais généraux et administratifs correspondent aux frais de gestion et aux charges correspondant aux fonctions support de la Société. Ces frais sont en grande partie constitués de charges de personnel.

9.3.4 Autres produits et charges opérationnels non courants

Les postes « Autres produits opérationnels non courants » et « Autres charges opérationnelles non courantes » ne présentent que les impacts financiers des événements majeurs survenus pendant la période concernée dès lors que leur présentation dans un autre poste fausserait la lecture de la performance opérationnelle de la Société.

Le résultat non courant s'établit respectivement à (635) K€ et (970) K€ sur les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016. Ce résultat est lié aux coûts afférents à l'introduction en bourse et l'augmentation de capital de la Société qui ont eu lieu au premier trimestre 2017, pour lesquels des frais ont été encourus par la Société dès les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016.

Les coûts encourus durant l'exercice 2016, principalement constitués d'honoraires d'avocat, de conseil et d'audit, ont été comptabilisés comme suit dans les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016:

- les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital intervenue en 2017 ont été portés à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances. Ces coûts seront déduits des capitaux propres une fois que l'augmentation de capital aura été réalisée. Ces coûts différés représentent un montant de 420 K€ ;
- les autres coûts de transaction marginaux qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital intervenue en 2017 ont été comptabilisés en charges non courantes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 pour un total de 970 K€.

9.3.5 Résultat financier

Le résultat financier est principalement constitué :

- d'une part, de l'effet de désactualisation de la créance liée à l'APA tel que décrit en section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence. L'impact de l'actualisation de la créance ayant été calculé en fonction de son échéancier de versement, ce dernier détermine aussi la variation de l'impact de désactualisation entre les périodes présentées ; et
- d'autre part, des produits et charges provenant de l'activité financière de la Société, composés principalement des revenus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des effets de change et de la gestion des dettes financières.

9.3.6 Impôt

Impôts courants et différés

La charge d'impôt s'analyse comme suit :

- les impôts courants correspondent à l'impôt sur les sociétés calculé au taux applicable sur le résultat fiscal de la période, en conformité avec les règles fiscales françaises ;
- les impôts différés correspondent à la prise en compte en normes IFRS des différences temporelles entre les valeurs fiscales des actifs et passifs de la Société et les valeurs présentées dans les états financiers établis selon le référentiel comptable IFRS. Le traitement de l'APA tel que décrit en section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence est la principale source d'impôt différé sur les périodes présentées.

Taux d'impôt effectif

La Société est soumise au taux d'impôt sur les sociétés à 33,33%⁸². Cependant, les taux d'impôts effectifs constatés sur les périodes présentées sont sensiblement différents. La différence entre les taux d'impôt effectifs constatés et le taux théorique de 33,33% s'explique principalement par l'impact du Crédit Impôt Recherche (CIR). En effet, en accord avec les normes IFRS, le CIR est considéré comme un produit opérationnel et non un « produit d'impôt ». Il est donc présenté en « Autres produits opérationnels », et par ailleurs aucun impôt n'est calculé sur ce produit.

En conséquence, le résultat avant impôt de ces périodes étant une perte, la Société bénéficie d'un « produit net d'impôt » réel supérieur au « produit net d'impôt » théorique, ce qui est reflété dans un taux d'impôt effectif supérieur au taux théorique.

9.4 Comparaison des comptes des exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016

Le tableau suivant présente les principaux postes du compte de résultat pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016.

⁸² La loi de finance rectificative 2016-1917 du 29-12-2016 art.11 abaisse progressivement le taux normal de l'impôt sur les sociétés afin de le ramener à 28% en 2020 pour toutes les entreprises. En conséquence, cet abaissement du taux d'imposition a été pris en compte dans le calcul des impôts différés en fonction de la date de réalisation des actifs et passifs d'impôts différés.

En milliers d'euros	2016	2015
Produit des activités ordinaires	9 446	4 875
Autres produits opérationnels courants	4 906	3 789
Frais de recherche	(22 145)	(19 640)
Marketing – Développement commercial	(492)	(580)
Frais généraux et administratifs	(3 764)	(3 318)
Résultat opérationnel courant	(12 049)	(14 875)
Autres produits opérationnels non courants	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(970)	(635)
Résultat opérationnel	(13 019)	(15 510)
Produits financiers	523	617
Charges financières	(63)	(131)
Résultat financier	460	486
Produit d'impôt	5 514	6 200
Résultat Net	(7 045)	(8 823)

9.4.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

Total produit (en milliers d'euros)	2016	2015
Chiffre d'affaires	9 446	4 875
Produit des activités ordinaires	9 446	4 875
Subventions	733	303
Crédit d'impôt recherche	4 155	3 483
Autres crédits d'impôts	-	-
Autres	18	3
Autres produits opérationnels	4 906	3 789
Total produits opérationnels	14 352	8 663

9.4.1.1 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires s'élève à 9 446 K€ pour l'exercice 2016, contre 4 875 K€ pour l'exercice 2015, soit une augmentation de 4 571 K€, ou 93,8%. Cette variation s'explique principalement par :

- l'atteinte de deux étapes scientifiques dans le cadre du partenariat avec Abbvie. L'atteinte de ces *milestones* a déclenché la reconnaissance en revenu d'un montant cumulé de 4 500 K€, (dont 2 000 K€ ont été versés sur l'exercice 2016 et 2 500 K€ ont été payés le 10 février 2017), contre 1 000 K€ sur l'exercice clos le 31 décembre 2015).
- la signature d'un partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim (« BI ») tel que décrit à la section 22.3 « Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim (« BI ») » du présent document de référence ayant généré un chiffre d'affaires de 1 000 K€ sur l'exercice.
- Dans une moindre mesure, l'augmentation des prestations de services de recherche notamment liée à la signature en juillet 2016 d'un contrat avec Enyo concernant l'identification et l'optimisation de molécules dans le cadre d'un programme de recherche de médicaments anti-viraux.

9.4.1.2 Autres produits opérationnels

Les autres produits opérationnels s'élèvent à 4 906 K€ pour l'exercice 2016 contre 3 789 K€ pour l'exercice 2015 soit une augmentation de 1 117 milliers d'euros, ou 29,5% qui s'explique par :

- l'augmentation du CIR de 672 milliers d'euros ou 19,3%, qui provient principalement de l'augmentation de son assiette de calcul en raison de la hausse des dépenses d'études externes ; et
- l'augmentation des subventions de 430 K€, qui provient notamment de l'obtention en 2016 d'une subvention « Eurostar » via la Banque Publique d'Investissement et d'une subvention de l'Agence

Nationale de la Recherche relatives au projet de recherche YAP-TEAD sur le traitement des cancers du poumon et cancer du mésothéliome.

9.4.2 Charges opérationnelles

Charges opérationnelles (en milliers d'euros)	2016	2015
Dépenses de recherche	22 145	19 640
Marketing - Développement commercial	492	580
Frais généraux et administratifs	3 764	3 318
Total charges opérationnelles	26 400	23 538

9.4.2.1 Dépenses de recherche

Les dépenses de recherche se répartissent de la manière suivante :

Dépenses de recherche (en milliers d'euros)	2016	2015
Consommables	2 511	2 448
Energie et fluides	523	603
Brevets et veille scientifique	497	276
Etudes	8 755	6 768
Maintenance	1 043	1 405
Honoraires	24	26
Systèmes d'informations	754	543
Charges de personnel	6 522	6 310
Amortissements et provisions	1 238	887
Autres frais de recherche	278	374
Total dépenses de recherche	22 145	19 640

Les frais de recherche s'élèvent à 22 145 K€ pour l'exercice 2016 contre 19 640 K€ pour l'exercice 2015, soit une augmentation de 2 505 K€ ou 12,8%.

Cette variation s'explique principalement par la hausse des dépenses d'études sur le projet IVA337 de 1 431 K€ ou 27,1% permettant les avancées suivantes :

Traitement de la SSc :

- déploiement de l'étude FASST de phase IIb avec le recrutement de nombreux patients sur l'exercice, le seuil de 100 patients ayant été atteint en avril 2017 ;
- poursuite du développement pharmaceutique (coûts de production des lots cliniques et de leur emballage) ;
- conduite d'autres études de pharmacologie pré-cliniques au travers de nouvelles collaborations académiques, notamment avec l'Institut Necker, le Royal Free Hospital et les laboratoires TransMIT GmbH et 4D Science GmbH. Ces collaborations visent à exemplifier le mécanisme d'action d'IVA337 sur la fibrose.

Traitement de la NASH :

- mise en place de l'étude clinique NATIVE ;
- poursuite du développement pharmaceutique (coûts de production de la « drug substance » et des lots cliniques) ;
- poursuite du développement non clinique dont les études de carcinogénicité et de pharmacocinétique et l'étude de toxicologie de 12 mois.

Par ailleurs, des études de pharmacocinétique ont été réalisées en 2016 et ont permis de générer l'ensemble des données *in vitro* nécessaire pour une évaluation suivant les guidelines réglementaires du potentiel

d'interaction de l'IVA337 avec les voies métaboliques impliquant des enzymes cytochromes et les principaux transporteurs hépatiques et rénaux. Des études de toxicologie chez l'animal se sont également poursuivies au cours de l'exercice 2016.

Dans une moindre mesure, la hausse des dépenses d'études s'explique également par l'augmentation des frais de recherche sur le projet IVA336 qui progressent de 615 K€ soit 203,6% sur la période. Ces frais d'études ont permis notamment des avancées quant :

- au développement pharmaceutique : synthèse du 1er lot de matière première (API) et démarrage de la production des lots cliniques ;
- à la poursuite des diverses études du plan de développement clinique : études histologiques, pharmacocinétiques, analytiques et bioanalytiques, et biomarqueurs.

La hausse des frais de recherche provient également de l'augmentation des charges de personnel de 212 K€ en raison principalement du recrutement d'un directeur du développement, d'un directeur d'étude et d'un assistant de recherche clinique, à la suite de la mise en place d'un pôle de développement clinique à la fin de l'exercice 2015.

Enfin, le poste Amortissements et provisions est en hausse significative par rapport à l'exercice précédent en raison principalement de la comptabilisation d'une provision d'un montant de 346 K€ dans les états financiers au 31 décembre 2016 relative à un risque fiscal portant sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, comme décrit plus en détail en note 2.6.5 *Evénements postérieurs à la clôture* des états financiers figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

Ces hausses de frais d'étude et de charges de personnel sont en partie compensées par la diminution des frais de maintenance de 362 K€ suite à la renégociation des contrats de maintenance des matériels recherche en vue de rationaliser ce poste de dépenses.

9.4.2.2 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)	2016	2015
Honoraires	51	113
Charges de personnel	340	364
Autres charges opérationnelles	101	103
Total dépenses de marketing et de développement commercial	492	580

Les frais de *marketing* et de développement commercial s'élèvent à 492 K€ pour l'exercice 2016 contre 580 K€ pour l'exercice 2015, soit une diminution de 88 K€, ou 15,2%. Cette variation provient principalement des dépenses d'honoraires qui s'élèvent à 51 K€ pour l'exercice 2016 contre 113 K€ pour l'exercice 2015, soit une diminution de 62 K€, ou 55,1%. Cette variation correspond principalement aux honoraires de deux consultants ayant été moins sollicités sur l'exercice 2016.

9.4.2.3 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)	2016	2015
Honoraires	580	372
Systèmes d'informations	56	263
Charges support (dont taxes)	543	601
Charges de personnel	1 727	1 510
Amortissements et provisions	248	250
Autres frais généraux et administratifs	611	321
Total frais généraux et administratifs	3 764	3 318

Les frais généraux s'élèvent à 3 764 K€ pour l'exercice 2016 contre 3 318 K€ pour l'exercice 2015 soit une augmentation de 446 K€ ou 13,4%. Cette variation correspond principalement à l'augmentation des charges de personnel, qui s'élèvent à 1 727 K€ pour l'exercice 2016 contre 1 510 K€ au pour l'exercice 2015 soit une augmentation de 217 K€ ou 14,4%. Cette augmentation provient principalement de l'augmentation ponctuelle des rémunérations liées au projet d'introduction en bourse, ainsi qu'aux coûts d'études stratégiques liées à l'examen de plans alternatifs à l'introduction en bourse en cas d'échec de celle-ci.

9.4.3 Résultat opérationnel non courant

Les produits et charges composant le résultat non courant sont présentés ci-dessous :

Résultat opérationnel non courant (en milliers d'euros)	2016	2015
Autres produits opérationnels non courants	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(970)	(635)
Résultat opérationnel non courant	(970)	(635)

Le montant constaté en 2016 est lié à la comptabilisation des frais d'introduction en bourse. Le traitement comptable est décrit en section 9.3.4 « Autres produit et charges opérationnels non courants » du présent document de référence.

9.4.4 Résultat financier

L'évolution du résultat financier sur les différentes périodes s'explique principalement par les produits d'actualisation, portant exclusivement sur la créance générée par l'APA tel que décrit à la section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

Résultat financier (en milliers d'euros)	2016	2015
Revenus des équivalents de trésorerie	230	228
Gains de change	15	80
Autres produits financiers	151	4
Produits d'actualisation	127	305
Total produits financiers	523	617
Charge d'intérêts financiers	(8)	(6)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(2)	(41)
Pertes de change	(44)	(78)
Autres charges financières	-	-
Charges d'actualisation	(9)	(5)
Total charges financières	(63)	(131)
Résultat financier	460	486
Résultat financier hors impact de l'APA ^(a)	334	181

(a) APA décrit à la section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

Le résultat financier s'élève à 460 K€ pour l'exercice 2016 contre 486 K€ pour l'exercice 2015 soit une diminution de 26 K€, ou 5,3%. Cette variation correspond principalement à la diminution des produits d'actualisation qui s'établissent à 127 K€ pour l'exercice 2016 contre 305 K€ pour l'exercice 2015 soit une diminution de 178 K€, ou 58,5%. Cette diminution est compensée par l'augmentation des autres produits financiers du fait notamment de la réévaluation au 31 décembre 2016 des parts d'OPCVM détenues par la Société.

9.4.5 Impôts sur les sociétés

L'évolution du taux d'impôt effectif sur les exercices présentés s'explique principalement par la variation du montant du Crédit Impôt Recherche.

En effet, ce dernier, considéré fiscalement comme un crédit d'impôt, et comptablement comme un autre produit dans le référentiel comptable IFRS, constitue une différence permanente entre le taux d'impôt théorique et le taux d'impôt effectif.

Le CIR s'élève respectivement à 3 483 K€ et 4 155 K€ pour les exercices 2015 et 2016. En conséquence, l'impact sur l'impôt effectivement constaté, correspondant au montant du CIR multiplié par le taux d'impôt théorique, s'élève respectivement à 1 161 K€ et 1 385 K€ euros sur ces exercices.

Charge d'impôt (en milliers d'euros)	2016	2015
Résultat net	(7 045)	(8 823)
Charge Impôt	5 514	6 200
Résultat avant impôt	(12 558)	(15 024)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	4 186	5 007
Intérêts non déductibles	-	-
Crédits d'impôt (dont CIR)	1 431	1 208
CVAE	-	9
Différences permanentes	(114)	(2)
Différences liées au taux d'imposition	23	-
Autres différences	(13)	(22)
Impôt effectivement constaté	5 514	6 200
<i>Dont : - Impôt courant</i>	<i>(580)</i>	<i>(473)</i>
<i>- Impôt différé</i>	<i>6 094</i>	<i>6 674</i>
Taux d'impôt effectif	43,90%	41,27%

Le taux d'impôt effectif s'élève à 43,90% au pour l'exercice 2016 contre 41,27% pour l'exercice 2015. La variation s'explique principalement par l'augmentation du CIR qui s'établit à 4 155 K€ pour l'exercice 2016 contre 3 483 K€ pour l'exercice 2015, soit une augmentation de 672 K€ ou 19,3% avec un effet d'augmentation du crédit d'impôt de 224 K€. Cette augmentation du CIR provient principalement de l'augmentation de son assiette de calcul en raison de la hausse des dépenses d'études externes.

9.4.6 Résultat net / (Perte)

La perte nette s'est élevée respectivement à (8 823) K€ et (7 045) K€ pour les exercices clos aux 31 décembre 2015 et 2016.

9.5 Analyse du bilan

Le tableau suivant présente les principaux postes du bilan aux 31 décembre 2015 et 2016.

En milliers d'euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Immobilisations incorporelles	2 073	2 375
Immobilisations corporelles	4 958	5 573
Impôts différés actifs	195	157
Actifs disponibles à la vente	149	145
Autres actifs non courants	237	23 710
Actif non courant	7 611	31 960
Stocks	472	480
Clients et comptes rattachés	771	909
Créances d'impôt	3 731	3 138
Autres créances	5 231	1 491
Autres actifs courants	6 176	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 868	22 596
Actif courant	41 248	28 615
Total actif	48 860	60 575

En milliers d'euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Capitaux propres	35 723	42 770
Dettes financières à long terme	482	504
Impôts différés passifs	3 013	9 085
Provisions – part long terme	346	-
Provisions pour retraites	695	471
Passif non courant	4 536	10 059
Dettes financières à court terme	146	194
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 364	3 610
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Autres dettes	4 091	3 942
Passif courant	8 601	7 746
Total passif et capitaux propres	48 860	60 575

9.5.1 Actif non courant

L'actif non courant s'élève respectivement à 31 960 K€ et 7 611 K€ aux 31 décembre 2015 et 2016.

Actif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Immobilisations incorporelles	2 073	2 375
Immobilisations corporelles	4 958	5 573
Impôts différés actifs	195	157
Actifs disponibles à la vente	149	145
Autres actifs non courants	237	23 710
Actif non courant	7 611	31 960

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.

L'actif non courant s'élève à 7 611 K€ au 31 décembre 2016 contre 31 960 K€ au 31 décembre 2015, soit une diminution de 24 349 K€ ou 76,2%. Cette variation provient principalement de la diminution de 17 299 K€ soit 73,7% de la créance relative à l'APA et se compose d'encaissements de versements trimestriels complémentaires à hauteur de 17 426 K€ venant diminuer la créance, partiellement compensés par la désactualisation de celle-ci à hauteur de 127 K€. Le solde du produit à recevoir d'un montant de 6 176 K€ a par ailleurs été classé en Autres actifs courants au 31 décembre 2016, les dates de recouvrement étant prévues pour le premier semestre 2017.

9.5.2 Actif courant

L'actif courant s'élève respectivement à 28 615 K€ et 41 248 K€ pour les exercices 2015 et 2016.

En milliers d'euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Stocks	472	480
Clients et comptes rattachés	771	909
Créances d'impôt	3 731	3 138
Autres créances	5 231	1 491
Autres actifs courants	6 176	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 868	22 596
Actif courant	41 248	28 615

Au sein de l'actif courant, le poste Trésorerie et équivalents de trésorerie est composé des éléments suivants :

Trésorerie nette (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
OPCVM et certificats de dépôt	6 180	6 032
Autres équivalents de trésorerie	14 989	14 962
Liquidités	3 699	1 602
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 868	22 596
Découverts bancaires	(3)	(3)
Trésorerie nette	24 864	22 592

L'actif courant s'élève à 41 248 K€ au 31 décembre 2016 contre 28 615 K€ au 31 décembre 2015, soit une augmentation de 12 633 K€ ou 44,1%. Cette variation provient principalement :

- du reclassement du solde du produit à recevoir relatif à l'APA d'un montant de 6 176 K€ en Autres actifs courants au 31 décembre 2016, comme évoqué plus haut ;
- de l'augmentation des autres créances qui s'explique par des produits à recevoir d'un montant de 2 566 K€ dont 2 500 K€ relatifs à l'atteinte d'un milestone sur le partenariat Abbvie qui sera versé au cours de l'exercice 2017 ;
- de l'augmentation de la trésorerie de 2 272 K€ qui provient principalement de l'augmentation des liquidités pour 2 097 K€.
- et dans une moindre mesure de l'augmentation des créances d'impôt liée à la variation du CIR sur l'année 2016 telle que décrite à la section 9.2.3 « Crédit Impôt Recherche » du présent document de référence.

9.5.3 Capitaux propres

Les capitaux propres s'élèvent respectivement à 42 770 K€ d'euros et 35 723 K€ pour les exercices 2015 et 2016.

Capitaux propres (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Capital	100	100
Primes d'émission	-	-
Résultat	(7 045)	(8 823)
Réserves	42 667	51 493
Total Capitaux propres	35 723	42 770

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 35 723 K€ au 31 décembre 2016 contre 42 770 K€ au 31 décembre 2015, soit une diminution de 7 047 K€ ou 16,5%. Cette variation provient principalement de l'enregistrement des pertes nettes annuelles pour un montant de (7 045) K€.

9.5.4 Passif non courant

Le passif non courant s'élève respectivement à 10 059 K€ et 4 536 K€ pour les exercices 2015 et 2016.

Passif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Dettes financières à long terme	482	504
Impôts différés passifs	3 013	9 085
Provisions - part long terme	346	-
Provisions pour retraites	695	471
Passif non courant	4 536	10 059

Le passif non courant s'élève à 4 536 K€ au 31 décembre 2016 contre 10 059 K€ au 31 décembre 2015 soit une diminution de 5 523 K€ ou 54,9%.

Cette variation s'explique principalement par la diminution des impôts différés passifs de 6 072 K€, liée à la réduction de la différence temporelle entre valeur comptable et valeur fiscale du produit à recevoir généré par l'opération d'acquisition du 27 août 2012 décrite à la section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

Cette variation est partiellement compensée par la comptabilisation d'une provision d'un montant de 346 K€ au 31 décembre 2016 relative à un risque fiscal portant sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, comme décrit plus en détail en note 2.6.5 *Evénements postérieurs à la clôture* des états financiers figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence, et dans une moindre mesure par l'augmentation des provisions pour retraites de 224 K€.

9.5.5 Passif courant

Le passif courant s'élève respectivement à 7 746 K€ et 8 601 K€ pour les exercices 2015 et 2016.

Passif courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Dettes financières à court terme	146	194
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 364	3 610
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Autres dettes	4 091	3 942
Passif courant	8 601	7 746

Le passif courant de la Société est principalement composé de dettes fournisseurs et de produits constatés d'avance.

Le passif courant de la Société s'élève à 8 601 K€ au 31 décembre 2016 contre 7 746 K€ au 31 décembre 2015, soit une augmentation de 855 K€ ou 11,0%. Cette variation provient principalement de l'augmentation des dettes envers les fournisseurs de 754 K€, ou 20,9%, à la suite de l'augmentation des dépenses de recherche et dans une moindre mesure, des frais généraux.

10. TRESORERIE 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 2015 et 2016.

Les commentaires sur les comptes présentés au chapitre 10 du présent document de référence sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

Au cours des exercices 2015 et 2016, 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 14,0 millions d'euros et 14,9 millions d'euros pour les exercices 2015 et 2016. Ils proviennent principalement des frais de recherche, qui s'élèvent à 19,6 millions d'euros et 22,1 millions d'euros pour les exercices 2015 et 2016 respectivement.
- Financement des investissements : les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles comprenant principalement du matériel de recherche et dans une moindre mesure des applications scientifiques et des composants pour la chimiothèque s'élèvent respectivement à 1,0 million d'euros et 0,2 millions d'euros pour les exercices 2015 et 2016 respectivement.

La Société a bénéficié principalement des sources de financement suivantes :

- Les versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA décrit à la section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence : ces versements ont généré des flux de trésorerie de 20,2 millions d'euros et de 17,4 millions d'euros au cours des exercices 2015 et 2016 respectivement.
- Les remboursements de CIR : les flux de trésorerie liés au CIR s'élèvent respectivement à 2,9 millions d'euros et 3,1 millions d'euros pour les exercices 2015 et 2016 respectivement. Ces flux de trésorerie correspondent pour chaque période, au montant de CIR constaté en résultat durant la période précédente, comme décrit en section 10.1.3 « Financement par le CIR » du présent document de référence.
- Le financement par emprunt bancaire : les flux de trésorerie liés aux emprunts bancaires et aux concours bancaires courants, nets de flux de remboursement s'élèvent à 0,6 million d'euros et (0,1) millions d'euros pour les exercices 2015 et 2016 respectivement.

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Au 31 décembre 2016, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 24 868 K€ contre 22 596 K€ au 31 décembre 2015.

La trésorerie et équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société. Au 31 décembre 2016 comme au 31 décembre 2015, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient essentiellement placées dans des produits (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 recherche.

Analyse de l'endettement financier (en milliers d'euros)	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 868	22 596
Passif financier courant	146	194
Endettement financier courant (A)	146	194
Passif financier non courant	482	504
Endettement financier non courant (B)	482	504
Endettement financier (A) + (B)	628	698
Endettement financier net	(24 240)	(21 898)

10.1.1 Financement par le capital

Au 31 décembre 2016, le capital social s'élevait à 100 300 euros, correspondant

- Pour 300 euros, au capital social intégralement libéré lors de la constitution de la Société et à la partie libérée des souscriptions de l'augmentation de capital du 23 août 2012 ;
- Pour 100 000 euros, à la part restante du capital souscrit lors de l'augmentation de capital du 23 août 2012, ayant été appelée pendant l'année 2013.

10.1.2 Financement par emprunt bancaire

Analyse de l'endettement financier (en milliers d'euros)	Crédit Agricole 2013	Crédit Agricole 2015	Emprunt CIC 2015	Emprunt SG 2015	Autres*	Total
Bilan dette 31 décembre 2015	47	248	158	242	3	698
+ encaissements	-	-	-	-	118	118
- Remboursements	(47)	(56)	(35)	(50)	(0)	(188)
Autres mouvements	0					0
Bilan dette 31 décembre 2016	-	192	123	192	121	628

*Au 31 décembre 2016, les autres encaissements comprennent une avance remboursable de la Coface

Les dettes financières totales s'élèvent à 698 K€ et à 628 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016.

La Société a conclu quatre emprunts distincts :

- Un emprunt de 170 K€ a été conclu le 21 octobre 2013 auprès du Crédit Agricole. Il s'agit d'un emprunt à taux zéro à remboursement constant sur 36 mois. Les fonds obtenus ont été investis dans du matériel de recherche scientifique. Cet emprunt a été entièrement remboursé au cours de l'exercice 2016.
- Un emprunt de 285 K€ 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. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, des titres financiers ont été remis en nantissement. Ces titres sont des OPCVM d'une valeur de 150 K€ à la date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque.
- Un emprunt de 178 K€ 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 K€ 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.

- Un emprunt de 254 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 7 juillet 2015 auprès du CIC-Lyonnais de banque. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 K€ 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 des sûretés décrites ci-dessus, ces emprunts ne contiennent aucun engagement financier de la Société.

La Société a par ailleurs reçu en février 2016 une avance remboursable de la COFACE d'un montant de 118 K€, sous la forme d'un contrat d'assurance prospection pour son développement à l'étranger. Cet avance ne porte pas intérêt et est remboursable à 100% en cas de succès commercial.

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2016 est le suivant :

31 décembre 2016 (en milliers d'euros)	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	143	294	71	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3	118	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
Total dettes financières à long terme	146	411	71	-

En outre,

- la Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 K€ auprès du Crédit Agricole, à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Cette ligne de crédit n'est pas utilisée au 31 décembre 2016. Dans le cadre de la conclusion de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti des OPCVM monétaires à hauteur de 500 K€ euros au 4 mars 2016, date de la déclaration de nantissement.
- la Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 K€ auprès de la Société Générale, à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Cette ligne de crédit n'est pas utilisée au 31 décembre 2016. Dans le cadre de la conclusion de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti un compte à terme à hauteur de 2 000 K€ au 24 février 2016, date de la déclaration de nantissement.
- la Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 K€ auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêt est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

10.1.3 Financement par le CIR

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits en section 9.2.3 « Crédit Impôt Recherche » du présent document de référence.

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

L'impact du CIR sur les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 est le suivant :

(en milliers d'euros)	2016	2015
Impact résultat du CIR	4 155	3 483
Impact trésorerie du CIR ^(a)	3 121	2 873

^(a) Est présenté ici un impact de trésorerie brut du CIR. En pratique, la créance au titre du CIR est compensée avec la dette d'impôt sur les sociétés. Le flux de trésorerie constaté réellement correspond au montant net entre le montant dû au titre de l'impôt, et le montant à recevoir au titre du CIR.

10.1.4 Autres sources de financement

Conformément à l'APA, la Société a reçu un versement exceptionnel par Abbott à hauteur de 8,4 millions d'euros à la date de l'acquisition, sous réserve du respect de certains critères décrits en section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence. Les versements effectués ne peuvent faire l'objet d'une réclamation a posteriori par Abbott.

Les impacts de l'APA sur les flux de trésorerie de la Société sont présentés dans les notes annexes (Note 2.1.2 *Faits marquants*) des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence et repris dans le tableau ci-dessous, ainsi qu'à la section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

En milliers d'euros	2012	2013	2014	2015	2016
Impacts trésorerie					
Encaissement lors du regroupement d'entreprises	14 511	-	-	-	
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426
Total des impacts trésorerie	20 654	20 022	19 897	20 229	17 426

**Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 98,2 M€ au 31 décembre 2016) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012*

10.1.5 Engagements hors bilan

Les principaux engagements hors bilan de la Société sont les suivants :

Engagements donnés

Dans le cadre de la conclusion de trois nouveaux emprunts bancaires au cours de l'année 2015, et de la conclusion de lignes découvert autorisé en 2016, cinq déclarations de nantissement de compte de titres financiers telles que décrites à la section 10.1.2 « Financement par emprunt bancaire » du présent document de référence ont été signées par la Société.

Engagements reçus

Ligne de découvert autorisé n°1

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 K€ auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêt est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Ligne de découvert autorisé n°2

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 K€ auprès du Crédit Agricole, sous la forme d'un billet à ordre à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Cette ligne de crédit n'est pas utilisée au 31 décembre 2016.

Ligne de découvert autorisé n°3

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 K€ auprès du Crédit Agricole, à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Cette ligne de crédit n'est pas utilisée au 31 décembre 2016.

Contrat de mise à disposition Novolyse

La Société s'est engagée, via un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyse, des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015, moyennant le versement d'un loyer mensuel de 4 K€ la première année, 4 K€ la deuxième année et 4 K€ la troisième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 99 K€ au 31 décembre 2016.

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, moyennant le versement d'un loyer annuel de 94 K€. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 188 K€ au 31 décembre 2016.

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, moyennant le versement d'un loyer annuel de 17 K€ la première année et 17 K€ la deuxième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 22 K€ au 31 décembre 2016.

10.2 Flux de trésorerie

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016:

FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)	2016	2015
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(14 861)	(13 983)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	17 203	18 849
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	(71)	592
Variation de la trésorerie	2 272	5 458

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

En milliers d'euros	2016	2015
Résultat Net	(7 045)	(8 823)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements et provisions	1 648	1 301
Impôts différés et impôts courants	(9 808)	(9 812)
Plus-values / moins-values de cession	(10)	(1)
Coût de l'endettement financier net	7	4
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation.	0	2
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012	(127)	(305)
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	39	67
Marge brute d'autofinancement	(15 295)	(17 567)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :		
Créances	(2 864)	(169)
Dettes d'exploitation et diverses	924	1 931
Stocks	9	(3)
Impôt reçu (versé)	3 121	1 828
Intérêts financiers versés	(7)	(4)
Autres	(749)	2
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(14 861)	(13 983)

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 14 861 K€ en 2016 contre 13 983 K€ en 2015, soit une augmentation de 878 K€ euros ou 6,3%.

L'augmentation de la consommation de trésorerie correspond principalement à un effet de base, l'augmentation des dettes d'exploitation de 1 931 K€, correspondant principalement aux dettes fournisseurs ayant permis de limiter la consommation de trésorerie sur l'exercice précédent.

Cette augmentation est partiellement compensée par l'augmentation de l'impôt reçu de 1 293 K€, soit 67,0%, correspondant principalement à la hausse du CIR reçu durant l'exercice clos le 31 décembre 2016 par rapport au 31 décembre 2015.

Par ailleurs, l'amélioration de la marge d'autofinancement à hauteur de 2 272 K€, soit 12,9%, provenant notamment de la croissance des produits des activités ordinaires, a été compensée essentiellement par l'augmentation des créances. En effet, l'un des deux milestones reconnus en chiffre d'affaires durant l'exercice 2016 comme décrit en section 6.2.3 « Maximiser la valeur de son portefeuille de produits précliniques actuels par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats de licences » du présent document de référence devant être payé par AbbVie durant l'exercice 2017.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement de la Société sont principalement constitués des encaissements différés du produit à recevoir et correspondant aux versements trimestriels complémentaires étalés sur une période de 5 ans conformément aux dispositions de l'APA décrit en section 9.2.1 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sur les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 sont les suivants :

En milliers d'euros	2016	2015
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(228)	(969)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	17	4
Variation des dettes sur immobilisations	(10)	(30)
Encaissement lié à l'APA	17 426	20 229
Augmentation des autres actifs financiers non courants	(2)	(385)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	17 203	18 849

Exercice 2016

En 2016, le flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement est positif et s'élève à 17 203 K€. Il concerne essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 17 426 K€ ;
- diminué par l'acquisition d'immobilisations corporelles pour un montant de 229 K€ concernant principalement :
 - du matériels de recherche pour 139 K€, correspondant au remplacement d'un appareil destiné à purifier les produits de synthèse avant de pouvoir les tester in vitro/vivo, à l'achat d'un appareil de recherche permettant de réaliser la granularisation pour la fabrication des comprimés cliniques et à l'achat d'un système qui permet de mesurer la concentration de cytokines ou chimiokines dans le plasma ou les tissus (foie, reins, poumons, etc.) ;
 - du matériel informatique pour un montant de 75 K€ dont le renouvellement de 40 ordinateurs portables devenus obsolète.

Exercice 2015

En 2015, le flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement est positif et s'élève 18 849 K€. Il concerne essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 20 229 K€.
- diminué par l'acquisition d'immobilisations pour un montant de 969 K€ concernant principalement
 - des logiciels pour 358 K€, correspondant principalement à la mise à jour du nombre de licences du système de gestion des bases de données ; et
 - du matériel de recherche pour 381 K€, essentiellement composé d'un lecteur de signaux calciques et d'une console permettant le pilotage de système RMN d'un aimant.
- ainsi que l'acquisition d'OPCVM monétaires et la souscription de comptes à terme remis en nantissement de 385 K€, à la suite de la conclusion de trois emprunts auprès d'établissements de crédit au cours de l'année 2015, décrits en section 10.1.2 « Financement par emprunt bancaire » du présent document de référence.

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

En milliers d'euros	2016	2015
Augmentation de capital	-	-
Emission d'emprunts	118	717
Remboursement d'emprunts	(188)	(125)
Autres variations	-	-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	(71)	592

Exercice 2016

En 2016, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement s'élèvent à (71) K€. Ces flux proviennent principalement des remboursements suivants les échéanciers contractuels des emprunts bancaires, compensés par l'obtention en février 2016 d'une avance de la COFACE (se référer à la section 10.1.2 « Financement par emprunt bancaire » du présent document de référence).

Exercice 2015

En 2015, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement s'élèvent à 592 K€. Ces flux proviennent principalement de tirages au titre des trois nouveaux emprunts bancaires de l'exercice 2015 décrits en section 10.1.2 « Financement par emprunt bancaire » du présent document de référence », ainsi que des remboursements suivants les échéanciers contractuels de ces emprunts.

10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

Au cours de l'exercice 2016 et comme exposé ci-dessus dans le paragraphe 10.1 du présent document de référence, les principales sources de financement proviennent :

- des sommes encaissées dans le cadre du remboursement des créances de CIR (section 10.1.3 « Financement par le CIR » du présent document de référence) ;
- de l'encaissement des versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA (se référer à la section 10.1.4 « Autres sources de financement » du présent document de référence).

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

A l'exception des parts d'OPCVM et des comptes à terme nantis comptabilisés dans les actifs financiers non courants pour un montant total de 385 K€, et en trésorerie pour un montant de 2 523 K€ au 31 décembre 2016, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

10.5 Sources de financement attendues

La Société, bien qu'en phase de recherche et développement, a réalisé un chiffre d'affaires à hauteur de 4 875 K€ pour l'exercice 2015 et de 9 446 K€ pour l'exercice 2016.

La Société a constaté un résultat net négatif de 8 823 K€ et 7 045 K€ respectivement pour les exercices 2015 et 2016.

Compte tenu principalement des flux de trésorerie liés à l'activité et à l'investissement analysés aux paragraphes précédents, la trésorerie nette et équivalents de trésorerie s'est élevée à 22 592 K€ et 24 864 K€ respectivement aux 31 décembre 2015 et 2016.

Pour son activité à venir, la société s'appuie sur les sources de financement suivantes :

L'introduction en bourse de la Société sur Euronext Paris au premier semestre 2017, qui a permis à la Société de lever environ 48,5 M€ par voie d'augmentation de capital (après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 6,7%. Le montant levé a été porté à environ 49 M€ à la suite de l'exercice intégral de l'option de surallocation). Le montant net de levé, diminué des commissions bancaires (2,6 M€) a été reçu respectivement le 16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation) pour un montant net de 45,9 M€. Ces fonds devraient permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à mi-2019.

- La génération d'un chiffre d'affaires supplémentaire en application du Partenariat AbbVie et du partenariat avec BI (se référer au chapitre 22 « Contrats importants » du présent document de référence) ;
- les remboursements de CIR ;

- le financement des investissements par le recours à des emprunts bancaires pour un montant marginal ;
- le développement du chiffre d'affaires lié à l'activité de prestations de services ;
- les contrats de mise à disposition conclus en 2015 et 2016 décrits en section 10.1.5 « Engagements hors bilan » du présent document de référence ; et
- le versement des subventions obtenues pour le financement des projets scientifiques, notamment auprès de la Banque Publique d'Investissement (financements « **ANR** » et « **Eurostar** »).

11. RECHERCHES ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 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 réglementation 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 (IVA337 et IVA336), précliniques (YAP/TEAD, NSD2 et projet Epicure) et établi deux partenariats de recherche, le premier avec AbbVie sur le récepteur nucléaire ROR γ et le second avec BI 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), l'Institut Necker (Paris, France), l'Université de Lund (Lund, Suède) et le Ludwig Institute for Cancer Research (Zurich, Suisse).

La Société obtient régulièrement des financements non-dilutifs validant l'intérêt scientifique et commercial de ses projets. Ainsi, en 2014 et 2015, deux projets de la Société dans le domaine de l'épigénétique ont reçu des financements non dilutifs, ANR par l'état français pour le projet Epicure et Eurostars par l'Union Européenne pour le projet NSD2.

11.2 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

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

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 Directeur Juridique qui s'appuie principalement sur les conseils d'un cabinet externe parisien de renom.

La dévolution des droits sur les inventions développées par les salariés à leur employeur est automatique en France, en application du Code de la propriété intellectuelle.

Les salariés travaillant en recherche et développement sont liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des créations développées par ses salariés à la Société.

11.2.1 Brevets

La durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de leur date de dépôt. Dans certains pays comme les Etats-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.

A la date du présent document de référence, la Société détient 12 familles de brevets en nom propre, représentant plus de 200 brevets et demandes de brevets. Parmi ces 12 familles, 8 sont issues de l'héritage des Laboratoires Fournier et 4 sont directement issues de la recherche de la Société.

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 Etats-Unis, le Japon et certains pays de l'Union Européenne.

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 ci-après.

11.2.1.1 Familles IVA337

Ces familles de brevets couvrent (i) la molécule IVA337 en tant que telle (brevet « cas 65 ») et l'utilisation de cette molécule pour le traitement des fibroses (brevet « cas 86 »), y compris l'utilisation dans le traitement de la NASH et de la SSc.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	65	AFRIQUE DU SUD	2008/01886	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ALGERIE	080198	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ALLEMAGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	AUSTRALIE	2006286430	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	AUTRICHE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	AZERBAIJAN	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	BELGIQUE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	BIELORUSSIE	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	BRESIL	PI0615334-8	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	65	BULGARIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	CANADA	2,620,658	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	CHINE	200680031158.9	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	CHYPRE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	COREE DU SUD	10-2008-7004317	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	CROATIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	DANEMARK	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ESPAGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ESTONIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ETATS-UNIS	12/039 324	29/AOÛT /2006	28/DÉC. /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ETATS-UNIS	12/795 148	29/AOÛT /2006	15/SEPT./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	FINLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	FRANCE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	GRECE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	HONG-KONG	08111275.5	13/OCT. /2008	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	HONGRIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	INDE	1023/DELNP/2008	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	65	IRLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ISLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ISRAEL	189183	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ITALIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	JAPON	2008-528560	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	KAZAKHSTAN	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	LETONIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	LITUANIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	65	LUXEMBOURG	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	MALAISIE	PI 20080428	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	65	MEXIQUE	MX/a/2008/002969	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	MONACO	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	NORVEGE	20080595	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	65	PAYS-BAS	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	PHILIPPINES	1-2008-500322	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	POLOGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	PORTUGAL	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	REPUBLIQUE TCHEQUE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ROUMANIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ROYAUME-UNI	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	RUSSIE (FEDERATION)	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	SERBIE (ex-Serbie & Monténégro)	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	SLOVAQUIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	SLOVENIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	SUEDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	SUISSE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	TUNISIE	SN08090	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	65	TURQUIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	UKRAINE	a200802601	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	VIET NAM	1-2008-00511	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	86	MEXIQUE	MX/a/2016/016534	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	AUSTRALIE	2015273454	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	BRESIL	BR 11 2016 029129 8	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	CANADA	PCT/EP2015/063196	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	CHINE	Numéro non encore disponible, dépôt en cours d'enregistrement	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	ALGERIE	170016	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	PROCEDURE EURASIENNE	201692433	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	EGYPTE	1954/2016	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	PROCEDURE EUROPEENNE	15 728 018.1	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	86	ISRAEL	249458	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	INDE	201617041655	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	JAPON	Numéro non encore disponible, dépôt en cours d'enregistrement	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	PHILIPPINES	1-2016-502466	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	MAROC	39528	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	MALAISIE	PI 2016704567	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	AFRIQUE DU SUD	2016/08281	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	UKRAINE	a 2016 12728	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	PHILIPPINES	1-2016-502466	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	MAROC	39528	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	MALAISIE	PI 2016704567	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	AFRIQUE DU SUD	2016/08281	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	UKRAINE	a 2016 12728	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	ETATS-UNIS	15/318,553	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	VIET NAM	1 -2016-04932	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	TUNISIE	TN2016/0535	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN

11.2.1.2 Famille composés dérivés de pyrrolopyridine

Cette famille de brevets (brevet « cas 66 ») couvre d'autres molécules. Certaines de ces molécules sont les « backups » de la molécule IVA337, c'est-à-dire des molécules qui pourraient faire l'objet de développements ultérieurs sur des thérapies pour la prévention ou le traitement de pathologies impliquant les récepteurs nucléaires de type PPAR.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	66	AFRIQUE DU SUD	2008/01885	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ALGERIE	080207	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ALLEMAGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	AUSTRALIE	2006286348	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	AUTRICHE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	BELGIQUE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	BRESIL	PI0615335-6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	BULGARIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CANADA	2 620 662	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CHINE	200680030042.3	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	COREE DU SUD	10-2008-7003832	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CROATIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	DANEMARK	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ESPAGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ESTONIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ETATS-UNIS	12/040 336	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ETATS-UNIS	12/476 697	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	FINLANDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	FRANCE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	GRECE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	HONG-KONG	08111276.4	13/OCT. /2008	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	HONGRIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	INDE	1451/DELNP/2008	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	IRLANDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ISRAEL	189189	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ITALIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	JAPON	2008-528564	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	KAZAKHSTAN	200800352/26	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	LETTONIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	LITUANIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	MALAISIE	PI20080440	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	66	MEXIQUE	MX/a/2008/003038	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	NORVEGE	20080497	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	PAYS-BAS	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	PHILIPPINES	1-2008-500321	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	POLOGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	PORTUGAL	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	REPUBLIQUE TCHEQUE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ROUMANIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ROYAUME-UNI	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	RUSSIE (FEDERATION)	200800352/26	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SLOVAQUIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SLOVENIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SUEDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SUISSE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	TUNISIE	SN08091	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	TURQUIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	UKRAINE	a200802662	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	VIET NAM	1-2008-00735	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

11.2.1.3 Familles « thioxylopyranose »

Ces familles de brevet couvrent l'utilisation de la molécule IVA336 pour le traitement de la mucopolysaccharidose (brevet « cas 79 ») ainsi qu'une molécule alternative en tant que telle (brevet « cas 69 »), cette dernière étant le « backup » de la molécule IVA336.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	79	AFRIQUE DU SUD	PCT/FR2014/052507	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	ALGERIE	160197	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	AUSTRALIE	2014330977	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	BRESIL	BR 11 2016 007306 1	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	CANADA	2925567	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	CHINE	201480053707.7	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	COREE DU SUD	10-2016-7008265	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	EGYPTE	515/2016	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	ETATS-UNIS	14/506239	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ETATS-UNIS	15/420 135	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	ISRAEL	244829	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	JAPON	PCT/FR2014/052507	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	MALAISIE	PI 2016701175	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	79	MAROC	38931	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	MEXIQUE	PCT/FR2014/052507	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	PHILIPPINES	1-2016-500541	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	PROCEDURE EURASIENNE	201690709/26	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	PROCEDURE EUROPEENNE (DIVISION)	16159903.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	TUNISIE	TN2016/0111	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	UKRAINE	A 2016 03536	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	VIET NAM	1-2016-01198	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	ALLEMAGNE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	AUTRICHE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	BELGIQUE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	BULGARIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	CHYPRE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	CROATIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	DANEMARK	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ESPAGNE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	FINLANDE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	FRANCE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	GRECE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	HONG-KONG (DIVISION)	17100906.4	02/OCT./2015	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	HONG-KONG (DIVISION)	17100906.4	24/JANV./2017	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	79	HONGRIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	IRLANDE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ISLANDE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ITALIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	LUXEMBOURG	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	MALTE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	NORVEGE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	PAYS-BAS	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	POLOGNE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	PORTUGAL	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	REPUBLIQUE TCHEQUE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ROUMANIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ROYAUME-UNI	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SERBIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SLOVAQUIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SLOVENIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SUEDE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SUISSE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	79	TURQUIE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DELIVRE

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	69	ALLEMAGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	AUSTRALIE	2007274106	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	BELGIQUE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	CANADA	2 658 256	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	CHINE	200780025888.2	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	CHINE	201210021660.9	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	ESPAGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	ETATS-UNIS	12/352 382	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	FRANCE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	HONG KONG	09108227.9	08/SEPT./2009	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	IRLANDE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	ITALIE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	JAPON	2009-518938	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	PAY-BAS	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	POLOGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	ROYAUME UNIS	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	RUSSIE	200970120	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	SUISSE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	69	TURQUIE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ

11.2.1.4 Familles « NURR »

Ces différentes familles de brevet (brevets « cas 73, 75, 76, 77») couvrent des molécules candidates ou à un stade précoce de développement, en tant que telles. Ces molécules sont destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	73	AFRIQUE DU SUD	2011/00041	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ALLEMAGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ARABIE SAOUDITE	109 30 0453	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ARGENTINE	P09 01 02577	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	AUSTRALIE	2009269842	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	AUTRICHE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	BELGIQUE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	BRESIL	PI0915627-5	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	BULGARIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	73	CANADA	2 730 302	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	CHINE	200980126927.7	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	CHYPRE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	COREE DU SUD	10-2011-7000129	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	CROATIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	DANEMARK	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ESPAGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ETATS-UNIS	13/003 554	09/JUIL./2009	12/JANV./2030	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	FINLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	FRANCE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	GRECE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	HONG-KONG	11 109 072.9	29/AOÛT /2011	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	HONGRIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	INDE	176/DELNP/2011	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	IRLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ISLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ISRAEL	210386	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ITALIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	JAPON	2011-517215	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	KOWEIT	PA 87/2009	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	LUXEMBOURG	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	MALAISIE	PI 2011000084	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	MALTE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	MEXIQUE	MX/A/2011/000353	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	MONACO	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	NORVEGE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	PAYS-BAS	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	PHILIPPINES	1-2011-500053	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	POLOGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	PORTUGAL	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	REPUBLIQUE TCHEQUE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ROUMANIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	ROYAUME-UNI	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	RUSSIE (FEDERATION)	201170150	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	SLOVAQUIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	SLOVENIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	SUEDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	SUISSE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	TAIWAN	098123503	10/JUIL./2009	10/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	TURQUIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	73	VIET NAM	1-2011-00358	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	EGYPTE	32/2011	09/JUIL./2009	05/JANV./2031	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	73	SAINT-MARIN	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	75	FRANCE	09 56259	11/SEPT./2009	11/SEPT./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	75	FRANCE	10 50107	08/JANV./2010	08/JANV./2030	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	76	FRANCE	11 704 261.4	07/JANV./2011	07/JANV./2031	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	77	FRANCE	10 50098	08/JANV./2010	08/JANV./2030	DÉLIVRÉ

11.2.1.5 Famille « LXR »

Cette famille de brevet (« cas 44 ») couvre les molécules IVA341 et IVA342 en tant que telles. Ces molécules sont destinées au développement de traitements contre le diabète et l'athérosclérose.

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA 341 + IVA 342	INVENTIVA	44	ETATS-UNIS	11/947 998	29/MAI/2006	29/MAI/2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	44	ISRAEL	187413	29/MAI/2006	29/MAI/2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	44	MEXIQUE	MX/a/2007/015070	29/MAI/2006	29/MAI/2026	DÉLIVRÉ

11.2.1.6 Famille « YAP/TAZ-TEAD »

Cette famille couvre des molécules en tant que telles, qui sont à un stade précoce de développement. Ces molécules sont destinées au traitement de certaines formes de cancer et notamment le cancer du mésothéliome.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	88	PROCEDURE EUROPEENNE	15 306 651.9	15/OCT./2015	15/OCT./2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	88	PROCEDURE INTERNATIONALE	PCT/FR2016/074760	14/OCT./2016	15/MAI/2018	EN COURS D'EXAMEN

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	89	PROCEDURE EUROPEENNE		6/ AVR /2017	6/AVR /2037	EN COURS D'EXAMEN

11.2.2 Exclusivité réglementaire

La molécule IVA337 s'est vu attribuer le 19 novembre 2014 par l'EMA en Europe et par la FDA le 31 mars 2015 aux Etats-Unis le statut de médicament orphelin pour le traitement de la SSc.

La Société travaille également à obtenir pour l'IVA336 le statut de médicament orphelin pour le traitement des MPS I, II et VI.

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, sous certaines conditions, de fait 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 Etats-Unis, cette période d'exclusivité est de 7 ans.

Ces dispositions s'appliqueront à la molécule IVA337 si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la SSc.

11.3 CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHES, CONTRATS DE LICENCE

11.3.1 Contrats de collaboration et de recherches

Sont détaillés ci-après les principaux contrats de collaboration et de recherches conclus par la Société :

Recherche et développement en collaboration avec l'Institut Curie et d'autres organismes publics

Inventiva a conclu le 5 juin 2014 un premier contrat de collaboration avec l'Institut Curie portant sur le projet de recherche nommé « *Undisclosed targets inhibitors, as epigenetic modulators for immune therapies in asthma and cancer* », dont l'objet est de développer des modèles de criblage *in vitro* et *in vivo* permettant l'étude du rôle de deux cibles épigénétiques dans l'immunité anti-tumorale.

Ces modèles de criblage obtenus, ces mêmes parties ainsi que l'Inserm, le CNRS et l'Université Pierre et Marie Curie ont décidé de conduire ensuite le projet complémentaire dit « Epicure » ayant pour objet le développement d'inhibiteurs de 2 cibles épigénétiques pour l'immunomodulation et le traitement du cancer et ont répondu à l'appel à projets générique de 2014, lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Ce projet ayant été retenu et financé par l'ANR, ces parties ont ensuite signé un contrat de consortium le 25 septembre 2015. Cette collaboration a démarré officiellement le 1^{er} octobre 2014 et durera 4 ans. La durée du contrat pourra être prolongée par avenant signé par l'ensemble des parties. Le contrat de consortium peut être résilié de plein droit par l'une des parties en cas d'inexécution par l'autre partie d'une ou plusieurs de ses obligations. Cette résiliation sera effective à l'issue d'un préavis de trois mois à moins que dans ce délai la partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un cas de force majeure. Par ailleurs, les termes du contrat prévoient, sous réserve de certaines conditions, la possibilité pour une partie de se retirer du projet ou la possibilité d'exclure une partie du projet.

Au terme de ce contrat, les inventions et brevets couvrant des résultats développés en commun, appartiendront en copropriété à cinquante pour cent (50 %) à Inventiva et cinquante pour cent (50 %) aux autres entités signataires. Dans le cas où les parties copropriétaires décideraient après concertation d'un dépôt de brevet sur tout ou partie des résultats nouveaux, Inventiva serait chargée d'effectuer les formalités de ces demandes de brevets à ses frais pour le nom et pour le compte d'Inventiva et des parties copropriétaires. Les résultats propres développés par une partie seule appartiendront exclusivement à cette même partie.

En cas d'exploitation des résultats et brevets issus de ce projet, Inventiva dispose d'un droit d'option accordé par les autres cocontractants pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats propres et sur la quote-part de copropriété des cocontractants sur les résultats communs,

brevetés ou non, dans tous domaines pour tous usages. Par ailleurs, la Société dispose également du droit de sous-licencier lesdits droits d'exploitations à des tiers.

Si Inventiva exerce cette option, les parties feront leurs meilleurs efforts pour conclure un contrat d'exploitation. Celui-ci prévoira notamment l'octroi à Inventiva des droits exclusifs d'exploiter commercialement les résultats visés, en contrepartie de l'octroi par Inventiva d'une rémunération définie. Cette rémunération correspondra à un pourcentage variable, en fonction de l'avancement du produit lors de l'octroi de la licence, des revenus qu'Inventiva percevra effectivement de la vente des produits licenciés et que la Société facturera dans le cadre des accords de licence ou de partenariat signés avec son ou ses partenaires et sous-licenciés.

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 sera signé dans les prochains mois, et durera 30 mois. Un tel contrat comprendra un partage des résultats et des règles précises de dévolution des droits de Propriété Intellectuelles issus de la collaboration.

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 biotechnologies 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 1^{er} 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.

Au terme de ce contrat, tous les droits de propriété intellectuelle afférents aux inhibiteurs YAP/TEAD, qu'ils soient découverts par Inventiva seuls ou comme résultat conjoints avec les autres partenaires, seront la pleine propriété de la Société.

Contrat de Consortium avec la société Oryzon et la société 4SC

Le projet NSD2 a fait l'objet d'une demande de financement auprès du programme européen Eurostars en mars 2015 et a reçu une réponse favorable en juillet de la même année.

Le consortium EMTherapy (« *Therapeutic use of Epigenetic Modulators in oncological and neurodegenerative disease* ») formé par Inventiva avec deux autres sociétés européennes de biotechnologies leaders dans le domaine de l'épigénétique (4SC AG (Allemagne) et Oryzon Genomics SA (Espagne)) vise l'identification et le développement de composés inhibiteurs de cibles épigénétiques d'intérêt thérapeutique.

A cet effet un contrat de consortium a été signé le 7 septembre 2015 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 propres sur leur recherche d'inhibiteurs de cibles épigénétiques, notamment dans une base de données collaborative. La durée du contrat est de trentetrois mois à compter de sa prise d'effet, à savoir le 1^{er} octobre 2015. Les termes du consortium 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.

Au terme de ce contrat chaque partie conduira des recherches en épigénétique qui donneront lieu à la création de résultats propres dont les parties seront propriétaires et qu'elles pourront communiquer aux autres parties, cette communication n'emportant pas d'obligation pour la partie communicante d'obligation de concéder de licence d'exploitation.

Concernant les résultats communs que les parties au contrat pourraient décider de développer ensemble, les droits seront partagés entre les parties concernées à la hauteur de leur contribution inventive et pourront faire l'objet de licences, les conditions de la protection de ces inventions et desdites licences devant être négociées plus tard entre les parties.

11.3.2 Contrats de licence

La Société ne dispose à ce jour, d'aucun contrat de licence accordé par un ou plusieurs tiers.

A l'exception des licences de droits d'utilisation limités et non exclusifs sur les brevets visés à la section 11.2.1.2 ci-dessus et les brevets référencés « Cas 76 », « Cas 75 », « Cas 77 » et « Cas 66 » visés à la section 11.2.1.4 ci-dessus que la Société pourrait avoir à accorder à la société BI, sous certaines conditions et conformément aux termes du contrat de partenariat signé avec BI, la Société n'a concédé aucun contrat de licence à un tiers.

11.4 AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

La Société est titulaire de la marque française verbale INVENTIVA n°11/3871316 depuis le 3 novembre 2011 (enregistrée le 24 février 2012 en classes 5, 42 et 44) et de la marque semi-figurative n°12/3886944 suivante depuis le 6 janvier 2012 (enregistrée le 27 avril 2012 en classes 5, 42 et 44):



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)

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Se référer aux paragraphes 20.6 « *Informations financières intermédiaires* » et 20.99 « *Changement significatif de la situation financière ou commerciale* ».

12.2 EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Se référer aux paragraphes 6.4.2 « IVA337, un candidat médicament bien positionné sur le marché de la NASH estimé entre 35 et 40 milliards de dollars », 6.4.3 « IVA337, le premier traitement modificateur de la maladie dans la SSc » et 6.5 « IVA336, le premier traitement par voie orale pour les patients atteints de MPS I, II et VI » du présent document de référence.

13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

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

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

Jusqu'au 31 mai 2016, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée. L'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance applicables à une société anonyme.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société, ainsi qu'un descriptif résumé des principales stipulations du règlement intérieur du Conseil d'administration et des Comités spécialisés figurent respectivement aux sections 21.2 « Acte constitutif et statuts », 16.3 « Comités » et 16.4.2 « Règlement intérieur » du présent document de référence.

14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE

14.1.1 Composition du Conseil d'administration

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

Le tableau ci-dessous présente la composition du Conseil d'administration :

Nom et prénom / dénomination sociale	Administrateur indépendant	Date de nomination	Date d'expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations et de nomination
Frédéric Cren demeurant au 286, boulevard Raspail, 75014 Paris, 75014 Paris, France Président Directeur Général	Non	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS (Président) :</u> Statuts constitutifs du 13 octobre 2011 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u> Assemblée générale du 31 mai 2016 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité de Président - Directeur Général) :</u> Conseil d'administration du 31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Pierre Broqua demeurant au 7, rue Pernoud 92160 Antony, France Administrateur Directeur Général Délégué	Non	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS (Directeur Général) :</u> Statuts constitutifs du 13 octobre 2011 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u> Assemblée générale du 31 mai 2016 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en</u>	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non

Nom et prénom / dénomination sociale	Administrateur indépendant	Date de nomination	Date d'expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations et de nomination
		qualité de Directeur Général Délégué) : Conseil d'administration du 31 mai 2016				
Jean-Louis Junien demeurant au 36, avenue Eiffel 92310 Sèvres, France Administrateur	Non	Assemblée générale du 31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Philippe Goupit demeurant au 2, rue des Châtaigniers 92190 Meudon, France Administrateur indépendant	Oui	Assemblée générale du 30 septembre 2016, ayant statué sur le projet d'introduction en bourse, entrée en fonction différée au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui	Oui
Chris Newton demeurant au 204 Ben Jonson House Barbican London EC2Y 8DL Royaume-Uni Administrateur indépendant	Oui	Assemblée générale du 30 septembre 2016, ayant statué sur le projet d'introduction en bourse, entrée en fonction différée au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui	Non
Pienter-Jan BVBA domiciliée Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique, représentée par Chris Buyse Administrateur indépendant	Oui	Assemblée générale du 30 septembre 2016, ayant statué sur le projet d'introduction en bourse, entrée en fonction différée au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Oui
CELL + , domiciliée au 11 bis, rue Weber, 75016 Paris, France, représentée par Annick Schewbig Administrateur indépendant	Oui	Assemblée générale du 30 septembre 2016, ayant statué sur le projet d'introduction en bourse, entrée en fonction différée au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Oui
Karen Aiach	Oui	Assemblée générale du 30 septembre 2016, ayant statué	Assemblée générale statuant sur les	3 ans	Oui	Non

Nom et prénom / dénomination sociale	Administrateur indépendant	Date de nomination	Date d'expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations et de nomination
Domicilié au 4, avenue Joséphine, 92500 Rueil-Malmaison, France Administratrice indépendante		sur le projet d'introduction en bourse, entrée en fonction différée au 14 février 2017	comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018			

Philippe Goupit, Chris Newton, Pienter-Jan BVBA, la société Cell + et Karen Aiach ont été nommés dans le cadre de l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, par l'Assemblée générale des actionnaires qui s'est réunie le 30 septembre 2016, sous condition suspensive de la fixation par le Conseil d'Administration du prix d'introduction des actions de la Société sur le marché réglementé Euronext à Paris. Cette condition ayant été levée le 14 février 2017 en Conseil d'Administration lesdits administrateurs sont entrés dans leur fonction ce même 14 février 2017.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se référer à la section 14.1.3 « Biographie des membres du Conseil d'administration » du présent document de référence).

Dans l'objectif de respecter les règles de parité entre hommes et femmes imposées par l'article L225-18-1 du Code de Commerce, la Société est en phase de recrutement de 2 administrateurs femmes, indépendantes.

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

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés) ;
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

14.1.2 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société
Frédéric Cren	Néant	Néant
Pierre Broqua	Néant	Néant
Jean-Louis Junien	Néant	Néant
Philippe Goupit	Administrateur	MedDay Pharmaceuticals SA
Chris Newton	Néant	Néant
Chris Buyse en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA	Administrateur	Bioxodes SA
Chris Buyse en tant que représentant permanent de la société Sofia BVBA	Administrateur	Keyware Technologies SA
	Administrateur	Life Sciences Research Partners VZW

Nom	Nature du mandat	Société
Chris Buyse à titre personnel	Administrateur	Bone Therapeutics SA
	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
Annick Schwebig en tant que représentant permanent de Cell +	Néant	Néant
Annick Schwebig à titre personnel	Administrateur	Cellectis SA
	Vice-Présidente du Conseil de Surveillance	Inserm Transfert SA
Karen Aiach	Directeur Général	Lysogene SA
	Président	Lysogene US Inc.
	Président	Vestingene SAS
	Président	KGA (SAS)

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Frédéric Cren	Gérant	Cren Patrimoine SARL
Pierre Broqua	Néant	Néant
Jean-Louis Junien	Néant	Néant
Philippe Goupit	Administrateur	Fovéa Pharmaceuticals
Chris Newton	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
Chris Buyse en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA	Administrateur	Celyad SA
Chris Buyse en tant que représentant permanent de Sofia BVBA	Administrateur	Thombogenics NV
Chris Buyse à titre personnel	Administrateur	Orgenesis Inc
	Administrateur	MaSTerCell SA
	Administrateur	Q-Biologicals SA
	Administrateur	Promethera Biosciences SA
Annick Schwebig à titre personnel	Président Directeur Général	Actelion Pharmaceuticals France
Karen Aiach	Néant	Néant

14.1.3 Biographies des membres du Conseil d'administration



Frédéric Cren, Président Directeur Général

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 de l'université Johns Hopkins et d'une licence de l'université Paris IX Dauphine.



Pierre Broqua, Directeur Général Délégué

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 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.



Jean-Louis Junien, Administrateur

Jean-Louis Junien 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, avant d'être nommé directeur de la recherche et du développement de Jouveinal-Warnert Lambert. Il a ensuite été directeur des instituts de recherche Ferring à Southampton (Royaume-Uni) et à La Jolla (Etats-Unis), et directeur scientifique monde de Ferring Pharmaceuticals. De 2001 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.



Philippe Goupit, Administrateur indépendant

Philippe Goupit, 61 ans, a occupé le poste de Vice-Président des licences corporate chez Sanofi jusqu'à une période récente. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le secteur pharmaceutique et a passé plus de 20 ans chez Sanofi. Son expérience du développement des activités couvre notamment les fusions et acquisitions, Philippe ayant été directeur des fusions et des acquisitions de Sanofi, ainsi que les activités d'octroi et d'acquisition de licences. Pendant plusieurs années, il a également été le Directeur des relations avec les investisseurs de Sanofi. Il est membre du conseil d'administration de MedDay. Philippe est diplômé de la Faculté de pharmacie de Paris.



Chris Newton, Administrateur indépendant

Chris Newton, 62 ans, a été en 2000 l'un des membres fondateurs et Directeur scientifique d'Argenta Discovery. Chris a rejoint BioFocus plc en 2015 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, après l'acquisition de BioFocus par Galapagos. Précédemment, Chris a occupé plusieurs postes senior chez Rhône-Poulenc/Aventis en R&D. Chris est titulaire d'une maîtrise de l'Université de Cambridge et d'un master, suivi d'un doctorat de l'Université de Sheffield, au Royaume-Uni. Il est Chimiste certifié et membre de la *Royal Society of Chemistry*.



Chris Buyse, Représentant de la société Pienter-Jean BVBA et administrateur indépendant

Chris Buyse, 52 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 la bourse de New York et à Euronext Bruxelles. 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. Chris 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.



Annick Schwebig, Représentante de la société CELL + et Administrateur indépendant

Annick Schwebig, 66 ans, a été la fondatrice et Présidente Directrice Générale d'Actelion Pharmaceuticals France, 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. Annick est membre du conseil d'administration de Collectis depuis 2011. Annick est diplômée de la Faculté de Médecine de Paris.



Karen Aiach, Administrateur indépendant

Karen Aiach, 45 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 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.

14.1.4 Équilibre dans la composition du Conseil d'administration

Dans le cadre de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext à Paris, 5 membres du Conseil d'administration, portant à 8 le nombre d'administrateurs composant le Conseil d'administration, ont été nommés et sont entrés en fonction le 14 février 2017.

Ces nominations ont ainsi complété la composition du Conseil d'administration d'une manière lui permettant d'assurer une diversité des compétences ainsi qu'une représentation des hommes et des femmes dans les proportions conformes aux exigences légales applicables.

Ces nominations ont aussi eu pour conséquence de porter à 5, à compter du 14 février 2017 la présence des administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016.

14.1.5 Directeur Général et Directeur Général Délégué de la Société

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 et de Directeur Général exercées par Frédéric Cren.

Pierre Broqua exerce la fonction de Directeur Général Délégué de la Société étant rappelé qu'il est également par ailleurs administrateur de la Société.

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

14.2.1 Conflits d'intérêts potentiels

Jean-Louis Junien est l'actionnaire principal de la société ISLS Consulting. ISLS Consulting a conclu le 8 juillet 2014 un contrat de consultant avec la Société aux termes duquel elle 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 93 000 euros et 94 100 euros respectivement pour les exercices 2014 et 2015. La Société et ISLS Consulting ont par un avenant en date du 8 juin 2016 prolongé le terme de ce contrat au 30 juin 2017. Par ailleurs, ISLS Consulting est titulaire de BSA émis par la Société

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 les devoirs à l'égard de la Société des membres du Conseil d'administration et des membres de la direction générale et leurs intérêts privés.

Le pacte d'actionnaires signé le 24 août 2012 entre Frédéric Cren et Pierre Broqua (le « **Pacte Pre-IPO** ») ainsi que le pacte d'actionnaires signé le 25 mai 2015 entre Frédéric Cren, Pierre Broqua et ISLS Consulting, consultant scientifique et stratégique de la Société et détenteur de 1 500 bons de souscription

d'actions de la Société (le « **Pacte BSA** ») ont été résiliés de plein droit au jour de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Frédéric Cren et Pierre Broqua ont conclu un pacte d'actionnaires ayant vocation à régir leurs relations postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext à Paris (le « **Pacte Post-IPO** ») (se référer à la section 18.5 « Pactes d'actionnaires » 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.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

L'information ci-dessous est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 par Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Le paragraphe 15.1.1 présente les tableaux de rémunérations et avantages relatifs à 2016 et aux exercices antérieurs conformément au code Middlednext et à la « Position - recommandation AMF n°2014-14 » du 2 décembre 2014.

Le paragraphe 15.1.2 présente le rapport introduit par la Loi Sapin II, sur les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution de la rémunération applicables aux dirigeants mandataires et soumis au vote de la prochaine Assemblée Générale (voir les résolutions proposées à l'AG du 29 mai 2017 reproduites en 26.5 du présent document de référence).

15.1.1 Tableaux des rémunérations et avantages en nature relatifs à 2016 et aux exercices antérieurs

Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social⁸³			
(en euros)	Exercice 2016	Exercice 2015	Exercice 2014
Frédéric Cren, Président Directeur Général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	358 401	360 730	353 725
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant	Néant
TOTAL	358 401	360 730	353 725
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	198 331	198 531	197 781
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant	Néant
TOTAL	198 331	198 531	197 781

⁸³ Pour l'exercice 2015, la Société était sous forme de SAS.

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 2015 et 2016 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social ⁸⁴						
	Exercice 2016		Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Frédéric Cren, Président Directeur Général						
Rémunération fixe ⁸⁵	242 528	248 716	242 528	254 444	242 528	248 892
Rémunération variable annuelle ⁸⁶	88 379	88 379	88 379	88 379	88 379	87 547
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	4 259
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	2 200	2 400	2 400	1 650	1 650	2 300
Avantages en nature ⁸⁷	25 294	25 294	27 423	27 423	21 168	21 168
Total	358 401	364 789	360 730	371 896	353 725	364 166

⁸⁴ Pour l'exercice 2015, la Société était sous forme de SAS.

⁸⁵ Sur une base de 13 mois.

⁸⁶ La rémunération variable a été fixée chaque année par le comité des rémunérations et de nomination en fonction d'objectifs spécifiques de performance plafonnés à 36.379 euros, d'objectifs de résultat plafonnés à 52.000 euros et des objectifs pris en compte pour le versement d'un intéressement et participation qu'aurait reçu le dirigeant s'il avait été salarié.

⁸⁷ Les avantages en nature correspondent au bénéfice d'une garantie sociale des chefs et dirigeants, à la location d'un logement de fonction à Dijon et le prêt d'un véhicule de fonction.

	Exercice 2016		Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué						
Rémunération fixe ⁸⁸	158 132	160 342	158 132	161 668	158 132	159 772
Rémunération variable annuelle ⁸⁹	23 719	23 719	23 719	23 719	23 719	23 089
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	2 660 ⁹⁰
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	2 200	2 400	2 400	1 650	1 650	2 300
Avantages en nature ⁹¹	14 280	14 280	14 280	14 280	14 280	14 280
Total	198 331	200 741	198 531	201 318	197 781	202 101
TOTAL DIRIGEANTS	556 732	565 530	559 261	573 214	551 506	566 267

Tableau 3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Sur recommandation du Comité des rémunérations et de nomination, le Conseil d'administration du 22 mars 2017 a décidé la répartition suivante de l'enveloppe de 220 000 euros de jetons de présence au titre de l'exercice 2016 qui avait été allouée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 :

- 30 000 euros par administrateur autre que Frédéric Cren et Pierre Broqua qui ne percevraient aucun jeton de présence ; et
- 10 000 euros par administrateur Président d'un Comité ; et
- 5 000 euros par administrateur simple membre d'un Comité.

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 a décidé d'augmenter l'enveloppe des jetons de présence et la porter à 280 000 euros pour tenir des recrutements à venir de nouveaux administrateurs.

Cette enveloppe est conditionnée à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale des actionnaires (voir les résolutions proposées à l'AG du 29 mai 2017 reproduites en 26.5 du présent document de référence).

Le versement des jetons de présence interviendrait deux fois par an, et pour la première fois en juin 2017.

⁸⁸ Sur une base de 13 mois.

⁸⁹ La rémunération variable a été fixée chaque année par le comité des rémunérations et de nomination en fonction d'objectifs spécifiques de performance individuelle auxquelles peuvent s'ajouter des objectifs d'entreprise. Le montant de cette rémunération variable en cas d'atteinte de 100% des objectifs est fixé à 15% du salaire brut reçu pendant l'année civile applicable et suivant les règles définies dans le plan de bonus de la Société.

⁹⁰ Rémunération exceptionnelle versée à l'ensemble des salariés et dirigeants (prime de 1,5% du salaire annuel) due au titre de l'exercice 2013.

⁹¹ Les avantages en nature correspondent à la location d'un logement de fonction à Dijon et au prêt d'un véhicule de fonction. Pierre Broqua bénéficie d'une garantie sociale des chefs et dirigeants à partir d'avril 2017.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Néant.

Tableau 5 : valeurs mobilières (BSA/BSPCE) levées par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Néant.

Tableau 6 : actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Néant.

Tableau 7 : actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Néant.

Tableau 8 : historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions (mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants)

Néant.

Tableau 9 : BSPCE et BSA consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers

Néant.

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Néant.

Pour davantage d'informations au sujet des attributions ou exercices de BSPCE, BSA et actions gratuites après le 31 décembre 2016, se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence

Tableau 11 : précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants.

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	X ⁽²⁾			X		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 ⁽¹⁾		X ⁽²⁾			X ⁽³⁾		X

⁽¹⁾ Le contrat de travail de Pierre Broqua est suspendu depuis le 31 mai 2016 par décision du conseil d'administration.

⁽²⁾ Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient du régime de retraite à prestation 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 2016 et 2015, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 49 637 euros et 35 015 euros pour Frédéric Cren et 27 988 euros et 20 228 euros pour Pierre Broqua.

⁽³⁾ M. Pierre BROQUA va bénéficier à partir du mois d'avril 2017 d'une garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (GSC) dont le contrat ne pourra être rompu avant le terme de son mandat social du Directeur Général Délégué.

15.1.2 Rapport relatif a la rémunération totale et aux avantages de toute nature, attribuables au Président Directeur Général et au Directeur Général Délégué, en raison de leur mandat social, pris en application des dispositions des articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du code de commerce

Conformément aux dispositions des articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-après notre rapport, joint au Rapport de gestion sur l'exercice clos le 31 décembre 2016 inclus dans le Document de Référence 2016 de la Société, relatif à la rémunération totale et aux avantages de toute nature, attribuables pour l'exercice 2017 aux Président Directeur Général et au Directeur Général délégué, en raison de leur mandat social.

Le présent rapport détaille, 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 votre 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 2017.

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.

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 se prononce également en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé en Conseil. L'atteinte de ces objectifs est discuté en Comité des Rémunérations et de Nomination qui propose au Conseil d'administration son évaluation. Cette évaluation peut être comprise entre 0 et 100% d'atteinte des objectifs qui pondèrent alors le pourcentage prévu de rémunération variable. Les dirigeants mandataires sociaux sont également éligibles au plan d'intéressement de la Société.

Une discussion peut s'engager en cas d'événements 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.

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 GSC dans la rubrique « *Avantages de toutes natures* » ci-dessous)) ni de régime de retraite supplémentaire.

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulatif, 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 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Frédéric CREN Président Directeur Général
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	242 528 €, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 18 656 €. 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 pour 2017 (hors avantage en nature) pour l'atteinte de 100% des Objectifs 2017, soit 97 011,20 euros au maximum, en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés pour l'exercice 2017. Les Objectifs Fixés, et leur pondération, sont les suivants :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Frédéric CREN Président Directeur Général
	<p>1. <u>Financement et stratégie financière</u></p> <p>Réaliser l'introduction en bourse sur le marché Euronext Paris</p> <p>Pondération : 15%</p> <p>Proposer et faire valider par le Conseil d'administration la stratégie de financement future</p> <p>Pondération : 15%</p> <p>2. <u>Relations Investisseurs et actionnaires</u></p> <p>Mettre en place l'organisation de relations avec les investisseurs et une stratégie de communication avec les investisseurs et les actionnaires</p> <p>Pondération : 25%</p> <p>3. <u>Organisation</u></p> <p>Mettre en place une organisation d'entreprise et une gouvernance en ligne avec le statut de société cotée sur Euronext.</p> <p>Pondération : 10%</p> <p>4. <u>Collaborations</u></p> <p>Continuer la stratégie de collaboration externe de l'entreprise</p> <p>Pondération : 35%</p>
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au « plan d'intéressement » dans la rubrique « <i>Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat</i> » 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	N/A (voir GSC dans la rubrique « <i>Avantages de toutes natures</i> » ci-dessous)

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Frédéric CREN Président Directeur Général
engagements de retraite à prestations définies	
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	<p>Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2017. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2017 peut représenter au maximum 3 000 euros.</p> <p>Les critères pour l'exercice 2017 sont les suivants :</p> <p><u>Critère PPE 1</u> : Niveau d'avancement de différents programmes et initiatives de recherche, mesuré par l'atteinte d'objectifs (Jalons) (critères et pondération décrits en Annexe du présent rapport). Ce critère permet de percevoir au maximum 2 500 euros.</p> <p><u>Critère PPE 2</u> : Amélioration du résultat budgété de l'année (critères et pondération décrits en Annexe du présent rapport). Ce critère permet de percevoir au maximum 500 euros.</p>
Avantages de toute nature	<p>25 294 €, correspondant à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	<p>158 132 €, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 12 164 €.</p> <p>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.</p>

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Rémunération variable annuelle	<p>35% de la rémunération fixe annuelle pour 2017 (hors avantage en nature) pour l'atteinte de 100% des Objectifs 2017, soit 55 346,20 euros au maximum, en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés pour l'exercice 2017.</p> <p>Les Objectifs Fixés, et leur pondération, sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Organisation et Gouvernance</u> Adapter l'organisation Recherche et Développement à la stratégie de la Société Pondération : 15% 2. <u>IVA 337</u> Poursuivre le développement dans deux Indications « Systemic Sclerosis » et « NASH » Pondération : 30% 3. <u>IVA 336</u> Poursuivre le développement dans l'indication MPS VI tout en explorant l'intérêt de développer dans d'autres mucopolysaccharidoses Pondération : 15% 4. <u>YAP/TEAD</u> Mettre en place un conseil scientifique oncologie. Réaliser la POC animale in Vivo Pondération : 5% 5. <u>Relations Investisseurs et actionnaires</u> En relation avec le Président Directeur Général, réaliser l'introduction en bourse sur le marché Euronext Paris et participer à l'activité de communication vers les investisseurs et actionnaires Pondération : 20% 6. <u>Collaborations</u> Continuer la stratégie de collaboration externe de l'entreprise Pondération : 15%
Rémunération variable pluriannuelle	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
	(voir cependant la référence au « plan d'intéressement » dans la rubrique « <i>Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat</i> » 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 « <i>Avantages de toutes natures</i> » 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	<p>Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2017. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2017 peut représenter au maximum 3 000 euros.</p> <p>Les critères pour l'exercice 2017 sont les suivants :</p> <p><u>Critère PPE 1</u> : Niveau d'avancement de différents programmes et initiatives de recherche, mesuré par l'atteinte d'objectifs (Jalons) (critères et pondération décrits en Annexe du présent rapport). Ce critère permet de percevoir au maximum 2 500 euros.</p> <p><u>Critère PPE 2</u> : Amélioration du résultat budgété de l'année (critères et pondération décrits en Annexe du présent rapport). Ce critère permet de percevoir au maximum 500 euros.</p>
Avantages de toute nature	<p>19 560 €, correspondant à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") souscrite à compter du 1^{er} avril 2017 ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
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	

Annexe au rapport relatif à la rémunération totale et aux avantages de toute nature, attribuables aux Président Directeur Général et au Directeur Général Délégué, en raison de leur mandat social, pris en application des dispositions des articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce

Modalités de détermination, pour l'exercice 2017, des sommes éventuellement dues aux salariés et mandataires sociaux au titre du plan d'intéressement

Critère PPE 1 : niveau d'avancement de différents programmes et initiatives de recherche, mesuré par l'atteinte d'objectifs (Jalons).

PROGRAMMES ET INITIATIVES DE RECHERCHE 2017	NIVEAU ATTENDU AU 31/12/2017 POUR 1 JALON
Programme 337 Native (Nash)	125 patients randomisés et étude PK (HVPK) finalisée
Programme 336	Premier patient randomisé dans l'étude iMProveS
Programme 336 : règlementaire	ODD 336 obtenu en Europe et aux Etats-Unis
Oncologie (YAP)	Comité scientifique en place et première réunion POC YAP validée par le CoDir
Collaborations	Cible Nurr77 validée et projet sélectionné pour rentrer en DD

Formule du Critère PPE 1: Nombre de Jalons atteints

CRITÈRE PPE 1 2017	PPE 1 en Euros
Nombre de Jalons atteints = 1	0 € x E.E.T.P
Nombre de Jalons atteints = 2	500 € x E.E.T.P
Nombre de Jalons atteints = 3	1 000 € x E.E.T.P
Nombre de Jalons atteints = 4	1 500 € x E.E.T.P
Nombre de Jalons atteints = 5	2 500 € x E.E.T.P

Critère PPE 2 : Amélioration du résultat définitif pour l'exercice 2017 par rapport au résultat budgété pour l'exercice 2017

Formule du Critère PPE 2 : Performance économique d'Inventiva par rapport au budget défini. Il s'agit de comparer le résultat comptable en normes françaises réalisé (avant intéressement et impôt) au résultat comptable budgété fixé pour 2017 à (-) 17 545 861 euros (avant intéressement et impôt). En cas d'amélioration de la performance, une prime d'intéressement sera versée. Cette prime est fonction des fourchettes indiquées ci-dessous.

CRITÈRE PPE 2 2017	PPE 2 en Euros
Résultat < (-) 17 545 860	0 x E.E.T.P
(-) 17 545 860 ≤ résultat < (-) 16 500 000	200€ x E.E.T.P
(-) 16 500 000 ≤ résultat < (-) 15 500 000	300 € x E.E.T.P
(-) 15 500 000 ≤ résultat < (-) 14 500 000	400 € x E.E.T.P
Résultat > (-) 14 500 000	500 € x E.E.T.P

« E.E.T.P. » vise un salarié ou mandataire social

15.2 SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

A l'exception des provisions pour retraite détaillées à la note 2.4.11 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel comptable IFRS figurant à la section 20.1.2 « Comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2016 » du présent document de référence, aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE

Par décision de l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, la Société, constituée sous la forme de société par actions simplifiée, a été transformée en société anonyme. La composition détaillée du Conseil d'administration figure au paragraphe 14.1.1 « *Composition du Conseil d'administration* » du présent document de référence.

Le Conseil d'administration par une décision en date du 31 mai 2016 a opté pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général qui sont exercés par M. Frédéric Cren.

16.2 CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE

A l'exception des contrats décrits à la section 19.2 « *Conventions significatives conclues avec des apparentés* » du présent document de référence, il n'existe pas de contrat liant un mandataire social à la Société.

16.3 COMITES

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

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.

Le Conseil d'administration a décidé, après avis favorable du Comité des Rémunérations et de Nomination, de la composition suivante des Comités du Conseil :

Le Comité d'audit 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 Pineter-Jan BVBA, également Président du Comité d'audit,
- Madame Karen Aïach
- Monsieur Philippe Goupit

Le Comité des Rémunérations et de Nomination est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Monsieur Philippe Goupit, également Président du Comité des Rémunérations et de Nomination,
- Madame Annick Schwebig en qualité de représentant permanent de CELL+
- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pineter-Jan BVBA.

16.3.1 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.

La composition du Comité d'Audit a été fixée par une décision du Conseil d'administration qui est intervenu le 14 février 2017 préalablement au visa de l'AMF sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Fonctionnement

Le Comité d'Audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire, dans tous les cas au minimum quatre 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 ;
- Vérifier le bon fonctionnement ; et
- Examiner le programme des travaux des audits 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 ;
- Examiner les conventions réglementées.

Commissaires aux comptes :

- Emettre une recommandation sur les commissaires 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 les commissaires aux comptes ;
- 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

La première réunion du Comité d'Audit a eu lieu le 22 mars 2017. Tous ses membres étaient présents. A cette occasion, les comptes au 31 décembre 2016 ont été examinés et arrêtés. Un point d'attention sur la provision pour contrôle fiscal a été effectué, ainsi que sur les procédures de gestion des risques et de contrôle interne.

16.3.2 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.

La composition du Comité des Rémunérations et de Nomination a été fixée par une décision du Conseil d'administration qui est intervenu préalablement au visa de l'AMF sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

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 ; (iii) la politique générale d'intéressement de la Société ;
- 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 ;
- mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Activité du Comité

La première réunion du Comité des Rémunérations et de Nomination a eu lieu le 22 mars 2017. Tous ses membres étaient présents.

16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.4.1 Gouvernement d'entreprise

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

Dans le cadre de son développement et suite à l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé 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 de gouvernement d'entreprise Middlednext, tel que publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le code Middlednext peut être consulté sur le site internet de Middlednext (www.middlednext.com).

Le Conseil d'administration du 14 février 2017 a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du Code Middlednext.

Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du code Middlednext :

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middlednext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code Middlednext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « Sera Adoptée ». Il s'agit des nouvelles recommandations du code Middlednext suite à sa mise à jour en septembre 2016. La Société se donne pour objectif d'appliquer ces recommandations d'ici la fin de l'exercice 2017.

Recommandations du code Middenext	Adoptée	Sera Adoptée
I. Le pouvoir souverain		
Ce code n'émet pas de recommandations destinées aux actionnaires	NA	NA
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 ⁽¹⁾		X
R 17 : Régimes de retraite supplémentaires	X	
R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions ⁽²⁾	X	
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⁾ Se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence pour les conditions d'attribution et d'exercice.

16.4.2 Règlement intérieur

La société INVENTIVA (la « **Société** ») est une société anonyme à conseil d'administration.

Le Conseil d'administration qui s'est réuni le 14 février 2017 préalablement à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris a confirmé la levée de la condition suspensive à l'adoption d'un nouveau règlement intérieur, qui est donc entré en vigueur ledit 14 février 2017, dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

Le règlement intérieur prévoit notamment que 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. Il peut procéder à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportun et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Règlement Intérieur, édicté conformément aux recommandations du Code MiddleNext et de l'AMF, a un caractère purement interne et n'est opposable ni aux actionnaires, ni aux tiers. Chaque administrateur, chaque représentant permanent d'un administrateur personne morale, chaque censeur et, plus généralement, chaque personne participant ou assistant ponctuellement ou en permanence aux réunions du Conseil d'Administration est individuellement tenu au respect du Règlement Intérieur.

Le Règlement Intérieur du Conseil d'Administration définit ses modalités d'organisation et de fonctionnement, ainsi que celles des différents Comités mis en place en son sein, en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur. Il peut être modifié à tout moment par simple délibération du Conseil d'Administration.

Composition du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration est composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus.

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président, chargé d'organiser et de diriger les travaux de celui-ci.

Les administrateurs sont choisis pour leur compétence et leur expérience, ces dernières étant, avec la liste de leurs mandats, communiquées à l'assemblée générale des actionnaires de la Société. Le Conseil d'Administration est composé d'au moins deux membres indépendants.

Un administrateur est indépendant lorsqu'il n'entretient aucune relation financière, contractuelle, familiale ou de proximité significative avec la Société, ses filiales ou sa direction, de nature à compromettre sa capacité à exercer un jugement indépendant dans l'exercice de ses fonctions.

La qualification d'administrateur indépendant doit être périodiquement revue par le Conseil d'Administration et au moins une fois par an.

Les critères utilisés par le Conseil d'Administration permettant de présumer l'indépendance d'un administrateur sont les suivants :

- Ne pas être salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ou d'une de ses filiales, et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années,
- Ne pas être, et ne pas avoir été au cours des deux dernières années, client, fournisseur, banque d'affaires ou banquier de financement :
 - significatif de la Société ou de l'une de ses filiales,
 - ou pour lequel la Société ou de l'une de ses filiales représentent un part significative de l'activité.
- 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 ou de relation de proximité avec un mandataire social ou un actionnaire de référence.
- Ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des six dernières années.

Attributions 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.

Dans ce cadre, et sans préjudice de ses prérogatives légales, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations suivantes de la Société :

- le Budget Annuel de la Société 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 ;
- 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 excèdent la somme de 400.000 euros.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportun et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration devra assister à l'assemblée générale des actionnaires de la Société.

REGLES APPLICABLES AUX ADMINISTRATEURS

Obligations générales

L'administrateur représente l'ensemble des actionnaires et doit agir en toute circonstance avec loyauté et dans l'intérêt de la Société.

Chaque administrateur, au moment de sa nomination, doit prendre connaissance des textes légaux et réglementaires liés à sa fonction, de la réglementation relative aux infractions boursières, ainsi que des prescriptions particulières à la Société résultant des statuts et des règles de fonctionnement internes du Conseil d'Administration.

Chaque administrateur doit consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires. Il s'engage à assister à l'ensemble des réunions du Conseil d'Administration et des Comités dont il fait partie selon le calendrier préalablement arrêté.

Droit d'information du Conseil d'Administration et des administrateurs

Les administrateurs sont en droit de recevoir toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission et ils peuvent se faire communiquer, préalablement à toute réunion, tous les documents qu'ils estiment utiles.

Droit de réserve et confidentialité

Chaque administrateur, même après la cessation de ses fonctions, est tenu à une obligation absolue de confidentialité et de réserve en ce qui concerne les débats et délibérations du Conseil d'Administration et les informations non publiques dont il a eu connaissance, dans le cadre des comptes-rendus, des documents qui leur sont remis pendant les séances du Conseil d'Administration ou à l'occasion de demandes d'informations complémentaires, à l'exclusion des cas dans lesquels une telle divulgation est exigée ou admise par les dispositions légales ou réglementaires en vigueur ou dans l'intérêt public.

Les informations non publiques communiquées à un administrateur dans le cadre de ses fonctions ont un caractère *intuitu personae*. Il doit en protéger personnellement la confidentialité et ne doit pas les divulguer, sauf dans les cas prévus par la loi. Cette obligation s'impose également au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

Chaque administrateur s'abstient d'effectuer des opérations sur les titres des sociétés sur lesquelles (ou sur les filiales desquelles) il dispose, en raison de ses fonctions, d'informations précises, non encore rendues publiques et susceptibles d'avoir, au moment de leur publication, une incidence sensible sur le cours de bourse du titre de la Société. Il s'engage en outre à se conformer à toute disposition législative ou réglementaire applicable concernant l'utilisation ou la communication d'informations privilégiées au sens des dispositions de l'article 7 du Règlement UE n°596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 (« MAR »). L'information est réputée publique lorsqu'elle a été portée à la connaissance du public sous la forme d'un communiqué émanant de la Société.

Les administrateurs sont tenus au secret des délibérations. Le Conseil d'Administration peut s'exprimer collégalement à l'extérieur de la Société, notamment sous forme de communiqués de presse destinés à l'information des marchés en conformité avec lois et règlements français applicables.

En dehors du Président et du Directeur Général, les administrateurs s'engagent expressément à ne pas s'exprimer publiquement pour le compte du Conseil d'Administration excepté sur demande du Président ou avec son accord.

De manière plus générale, les membres du Conseil d'Administration doivent se considérer comme astreints au secret pour toute information ou document confidentiel dont ils auraient eu connaissance dans le cadre de leurs fonctions. Ces derniers s'interdisent, en conséquence, d'utiliser pour leur profit personnel ou pour le profit de quiconque, les informations confidentielles ou documents confidentiels auxquels ils auraient pu avoir accès.

Les obligations décrites dans la présente section s'appliquent aux censeurs de la Société.

Devoir de loyauté et de respect des lois et des statuts

Les administrateurs, les censeurs ou toute personne assistant au Conseil d'Administration ne prennent aucune initiative qui pourrait nuire aux intérêts de la Société et agissent de bonne foi en toute circonstance.

Les administrateurs s'engagent à respecter les décisions adoptées par le Conseil d'Administration conformément aux règles légales et statutaires en vigueur.

Les administrateurs, lorsqu'ils exercent un mandat de « dirigeant », ne doivent pas détenir plus de deux autres mandats d'administrateurs dans des sociétés cotées. Les administrateurs doivent informer le Président du Conseil d'Administration de tout autre mandat qu'ils exercent ou viendraient à exercer dans une société cotée française ou étrangère.

Les administrateurs doivent se considérer comme représentants de l'ensemble des actionnaires, en particulier des actionnaires minoritaires. Ils s'engagent notamment à s'assurer que les décisions de la Société ne favorisent pas une partie ou catégorie d'actionnaires au détriment d'une autre.

Conflits d'intérêts

Chaque administrateur a le devoir de faire part au Conseil d'Administration de toute situation de conflit d'intérêt, même potentielle ou à venir avec la Société, ou une de ses filiales, dans laquelle il se trouve ou est susceptible de se trouver. Il doit s'abstenir de participer aux débats ainsi qu'au vote de la ou des délibérations correspondantes.

Toute convention intervenant directement ou par personne interposée entre la Société et l'un de ses administrateurs doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'Administration excepté lors qu'il s'agit de conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales au sens de l'article L. 225-39 du Code de commerce.

Lors de la délibération du Conseil d'administration ayant pour effet d'autoriser la conclusion de ladite convention, l'administrateur s'abstiendra de prendre part au vote.

Plus généralement, le Conseil d'Administration doit préalablement autoriser toutes les conventions visées par l'article L. 225-38 du Code de commerce sous réserve de celles qui tombent dans les dispositions de l'article L. 225-39 dudit Code.

L'autorisation préalable du Conseil d'Administration est motivée en justifiant de l'intérêt de la convention pour la Société, notamment en précisant les conditions financières qui y sont attachées.

Participation au capital de la Société

Il est recommandé, conformément au Code MiddleNext, que chaque administrateur détienne un minimum de une action de la Société.

Toutes les actions dont un administrateur est propriétaire doivent être inscrites sous la forme nominative pure ou administrée pendant toute la durée de leur mandat.

Déontologie des opérations de bourse

Chaque administrateur s'abstient d'effectuer des opérations sur les titres de la Société dans la mesure où il dispose, de par les fonctions d'administrateur qu'il occupe, d'informations qui ne sont pas encore rendues publiques.

En particulier, si un administrateur a reçu une information confidentielle précise et susceptible d'avoir, au moment de sa publication, une incidence sensible sur le cours de bourse du titre de la Société, ou d'une filiale ou d'une participation, les administrateurs doivent s'abstenir de communiquer cette information à un tiers tant qu'elle n'aura pas été rendue publique conformément aux dispositions du Code Monétaire et Financier et du règlement MAR relatives aux délits et manquements d'initiés.

Les opérations d'achat et de vente de titres ou de produits dérivés de la Société, réalisées par les administrateurs, sur le marché ou sur des blocs hors bourse, pour leur compte propre ou pour le compte d'un tiers, directement ou par leur conjoint ou par toute personne interposée, ascendants ou descendants, sont interdites pendant les périodes ci-après définies :

- période de trente (30) jours calendaires précédant la date à laquelle un communiqué de presse sur les résultats annuels et semestriels est diffusé ;
- période de quinze (15) jours calendaires précédant la date à laquelle les informations trimestrielles ou intermédiaires sont le cas échéant rendues publiques.

Les personnes soumises à ces fenêtres ne sont autorisées qu'à intervenir sur les titres de la Société que le lendemain de la publication des informations concernées.

En tout état de cause, le Conseil pourra, le cas échéant, en cas de survenance d'un fait matériel significatif pouvant avoir une incidence sur le cours de bourse des titres de la Société, décider de fixer une période durant laquelle les opérations d'achat et de vente de titres ou de produits dérivés de la Société, réalisées par les mandataires sociaux et administrateurs, sur le marché ou sur des blocs hors bourse, directement ou par leur conjoint ou par toute personne interposée, ascendants ou descendants, seront interdites.

Déclaration des opérations sur titres de la Société

Chaque mandataire social ou administrateur, ainsi que toute personne visée par les dispositions des articles L.621-18-2 et R.621-43-1 du Code monétaire et financier, doit, dans les trois jours ouvrés à compter de la date de l'opération, déclarer à l'Autorité des Marchés Financiers, avec copie à la Société, chaque opération d'acquisition, de cession, de souscription, d'échange portant sur des actions ou sur tous instruments financiers qui leurs sont liés, qu'il réalise directement, ou par personne étroitement liée, au sens des dispositions des articles précités, à partir du moment où le montant cumulé des opérations effectuées par lui-même au cours de l'année civile, pour son compte propre ou pour le compte de personnes avec lequel il entretient des liens personnels étroits, est supérieur à 20 000 euros.

REUNIONS – DELIBERATIONS

Le Conseil d'Administration se réunit au moins quatre fois par an et aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président.

Le Conseil d'Administration se réunit, soit au siège social de la Société, soit en tout autre endroit indiqué par l'auteur de la convocation, sur la convocation de son Président ou de l'administrateur délégué dans les fonctions de Président du Conseil d'Administration.

En outre, si le Conseil d'Administration ne s'est pas réuni depuis plus de trois mois, des administrateurs représentant le tiers au moins des membres du Conseil d'Administration peuvent, en indiquant l'ordre du jour de la séance, demander au Président du Conseil d'Administration de le convoquer.

Le Directeur Général, au cas où cette fonction est dissociée de celle de Président du Conseil d'Administration, peut demander au Président du Conseil d'Administration de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président du Conseil d'Administration est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux paragraphes précédents ; ce dernier devra procéder à la convocation dans un délai de 10 jours ouvrés après avoir reçu cette demande. Les convocations sont faites par tout moyen.

Les réunions du Conseil d'Administration sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou l'administrateur délégué dans les fonctions de Président du Conseil d'administration ou, en leur absence, par le plus âgé des administrateurs assistant à la séance, ou par un administrateur choisi par le Conseil d'Administration au début de la séance.

Tout administrateur peut se faire représenter dans les formes légales par un autre administrateur, à l'effet de voter en ses lieux et place à une séance déterminée du Conseil d'Administration, chaque administrateur ne pouvant disposer au cours d'une même séance que d'une seule procuration.

Toutefois, le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents ou réputés présents.

Sauf disposition prévoyant une majorité plus forte, les décisions sont prises à la majorité des membres présents, réputés présents ou représentés ; en cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Il est tenu au siège social un registre de présence qui est signé par tous les administrateurs participant à chaque séance du Conseil d'Administration. Cependant, les noms des administrateurs participant à distance au Conseil d'Administration sont simplement reportés sur le registre par le président de séance.

Dans la mesure du possible, il sera établi en début d'année civile, un planning indicatif des réunions du Conseil d'Administration au cours d'un semestre donné. A défaut, le Conseil d'Administration s'efforcera de fixer à l'issue de sa réunion, la date de sa prochaine réunion.

Enfin, 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.

Les censeurs sont également convoqués à toutes les séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations, mais avec voix consultative seulement.

VISIOCONFERENCE ET TELECONFERENCE

Le Conseil d'Administration peut utiliser pour ses réunions, les moyens de visioconférence, par la transmission de la voix et de l'image de chacun des participants, ou de téléconférence, par la transmission de la voix de chacun des participants.

La visioconférence et la téléconférence ne pourront en tout état de cause être utilisés pour :

- l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés le cas échéant,
- l'établissement du rapport de gestion de la Société ou du rapport de gestion du Groupe,
- la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué, le cas échéant.

Les administrateurs participant à distance au Conseil d'Administration sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité si les moyens utilisés permettent de transmettre la voix et l'image, ou au moins la voix de tous les participants, de façon simultanée et continue.

Un administrateur participant à la réunion par visioconférence ou téléconférence peut représenter un autre administrateur sous réserve que le Président dispose, au jour de la réunion, d'une procuration de l'administrateur ainsi représenté.

La survenance de tout incident technique perturbant le fonctionnement de la séance sera mentionnée dans le procès-verbal des délibérations du Conseil d'Administration.

En cas de dysfonctionnement du système de visioconférence ou de téléconférence constaté par le Président, le Conseil d'Administration peut valablement délibérer et/ou se poursuivre entre les seuls membres présents physiquement, ou pour lesquels la transmission de la voix et/ou l'image demeure simultanée et continue, dès lors que les conditions de quorum sont satisfaites.

Un administrateur participant à distance au Conseil d'Administration, qui ne pourrait plus être réputé présent en raison d'un dysfonctionnement, peut alors donner, dans les conditions des articles 1316 à 1316-4 du Code civil (écrit, courriel, télécopie etc.), un mandat de représentation à un administrateur présent physiquement, sous réserve de porter ce mandat à la connaissance du Président. Il peut également communiquer un mandat de représentation par anticipation stipulant qu'il ne deviendra effectif qu'en cas de dysfonctionnement ne lui permettant plus d'être réputé présent.

PROCES-VERBAUX

Les délibérations du Conseil d'Administration (en ce compris celles intervenues par des moyens de visioconférence ou de téléconférence) sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial ou sur des feuilles mobiles numérotées, aux conditions prescrites par la Loi, ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur au moins. En cas d'empêchement du Président de séance, le procès-verbal est signé par deux administrateurs au moins.

En cas de recours à la visioconférence ou des moyens de télécommunication, les procès-verbaux du Conseil d'Administration indiqueront :

- le nom des administrateurs présents,
- le nom des administrateurs participant à la réunion par visioconférence ou par des moyens de télécommunication réputés présents au sens de l'article L. 225-37 du Code de commerce,
- le nom des administrateurs excusés ou absents,
- la présence d'autres participants,
- la présence ou l'absence de toute personne convoquée en vertu d'une disposition légale ou réglementaire,
- la survenance éventuelle d'un incident technique relatif à la visioconférence ou aux moyens de télécommunication lorsqu'il a perturbé le déroulement de la séance.

Les discussions sur l'évaluation des travaux du Conseil d'Administration figureront dans le procès-verbal de la séance correspondante.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de Président du Conseil d'Administration, soit par un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Il est suffisamment justifié du nombre des administrateurs en exercice et de leur présence par la production d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal.

REMUNERATION

Il est de la responsabilité des actionnaires de la Société de fixer, à leur discrétion, le montant global maximum des jetons de présence à allouer par le Conseil d'Administration parmi ses membres lors de l'assemblée générale annuelle des actionnaires de la Société.

Le Conseil d'Administration peut procéder sur proposition du Comité des rémunérations, à la répartition du montant annuel des jetons de présence alloués par les actionnaires.

Le Conseil d'administration peut en outre fixer des critères de répartition des jetons de présence en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils consacrent à leur fonction.

Le Conseil d'Administration fixe la rémunération des censeurs.

RESPONSABILITE CIVILE DES MANDATAIRES SOCIAUX

A ce jour, le Conseil d'Administration a souscrit un contrat d'assurance Responsabilité Civile des mandataires sociaux.

16.4.3 Contrôle interne

Pour plus de détails sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société, le lecteur est invité à se reporter à la section 26.1.2 « Contrôle interne et gestion des risques » du présent document de référence qui fait partie du rapport du Président du Conseil d'administration prévu par l'article L. 225-37 du Code de commerce.

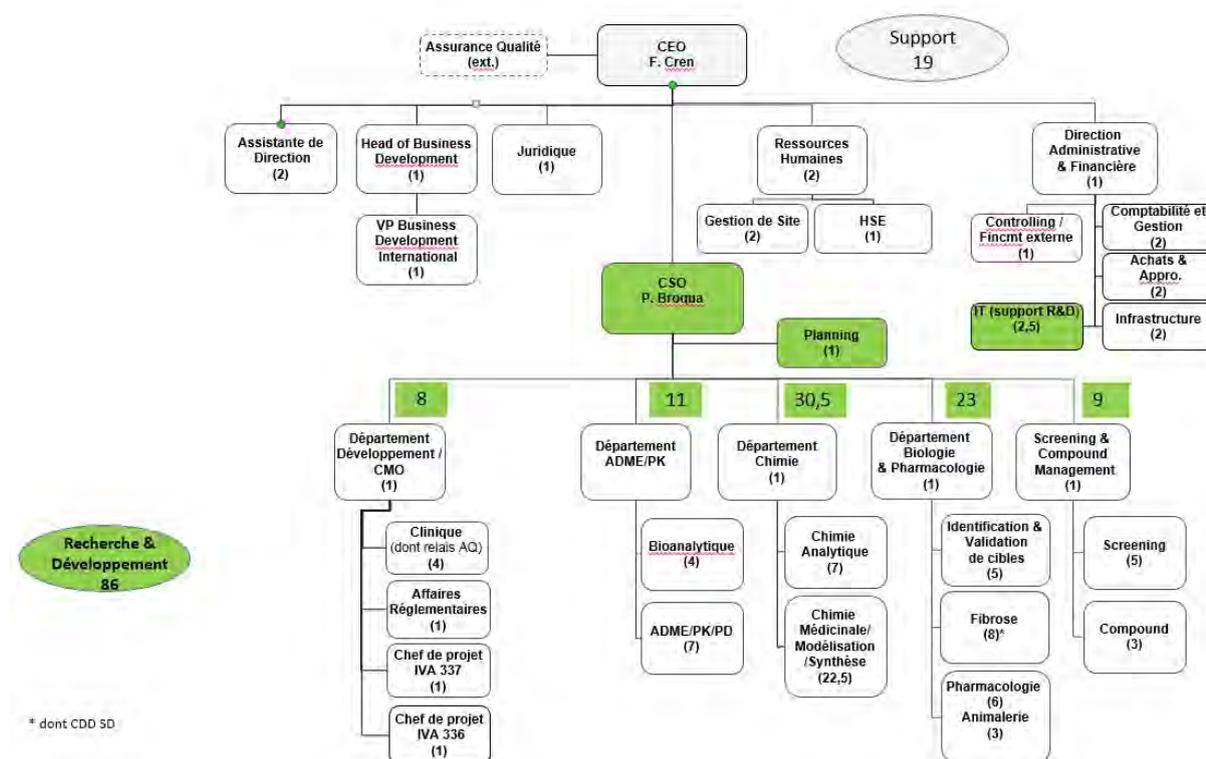
17. SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

17.1.1 Organigramme fonctionnel

Les membres de l'équipe de direction bénéficient d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie. Leurs expériences sont résumées au paragraphe 6.10 du présent document de référence.

L'effectif de la Société se répartit en 19 personnes dans les fonctions support et 86 personnes dédiées à la Recherche et Développement. L'organigramme fonctionnel est présenté ci-après :



17.1.2 Nombre et répartition des salariés

A la date du présent document de référence, la Société compte 105 salariés. Pour davantage de précisions au sujet des effectifs, se référer à la section 26.2.1.2 « Informations sociales » du présent document de référence.

17.1.3 Politique de ressources humaines

La Société applique la Convention Collective National de l'Industrie Pharmaceutique.

Par ailleurs, la Société a conclu les accords collectifs suivants :

- Accord collectif relatif à la durée du travail conclu le 19 février 2015 pour une durée indéterminée ;
- Accord collectif relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes conclu le 17 octobre 2014 pour une durée de 3 ans ;
- Accord d'intéressement du personnel conclu le 30 mai 2016 pour une durée de trois ans qui pourra être renouvelé par l'accord des parties (se référer à la section 17.4 « Contrats d'intéressement et de participation du personnel » du présent document de référence) ; et
- Accord de participation des salariés aux résultats de l'entreprise conclu le 26 mai 2016 pour une durée indéterminée et applicable pour la première fois aux résultats de l'exercice 2015 (se référer

à la section 17.4 « Contrats d'intéressement et de participation du personnel » du présent document de référence).

Les contrats de travail types des cadres scientifiques comportent des clauses relatives aux inventions ainsi qu'aux droits d'auteur. Les cadres ont une obligation d'exclusivité leur interdisant d'exercer une autre activité professionnelle durant l'exécution de leur contrat de travail.

En ce qui concerne la politique de rémunération, certains salariés en contrat à durée indéterminée bénéficient d'une rémunération fixe et variable basée sur des objectifs individuels fixés lors d'entretiens annuels de performance et de développement. Par ailleurs, des BSPCE ont été attribués à certains salariés.

17.1.4 Représentation du personnel et dialogue social

Il existe au sein de la Société un Comité d'Entreprise et des délégués du personnel réunis en Délégation Unique du personnel ainsi qu'un Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail.

La Délégation Unique du Personnel ne se compose plus que d'un élu titulaire élu par le 3^{ème} collège « ingénieurs, chefs de service et cadres administratifs, commerciaux ou techniques assimilé » en l'absence de candidatures présentées pour les autres collèges. Les résultats des dernières élections ont été proclamés le 28 novembre 2013, les mandats ayant pris effet le 29 novembre 2013 pour une durée de 4 ans. Le Comité d'hygiène de Sécurité et des Conditions de Travail se compose de 3 membres désignés le 2 mars 2016 pour une durée de 2 ans.

La direction de la Société estime entretenir des bonnes relations avec les instances représentatives du personnel.

17.2 PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

Se référer à la section 15 « Rémunérations et avantages », à la section 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » et au 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence.

17.3 PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

Certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation de 2.9% du capital (sur une base pleinement diluée) en cas d'exercice intégral des BSPCE (se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de référence). Pour plus d'informations sur les BSPCE se reporter au 21.1.4.2. du présent document de référence.

17.4 CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION DU PERSONNEL

17.4.1 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 de l'article L.3312-1 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 été conclu le 30 mai 2016 pour les exercices 2016 à 2018 au sein de la Société.

La formule retenue pour déclencher le versement d'un intéressement repose sur la réalisation d'objectifs de recherche, d'innovation et de maîtrise des dépenses.

Au titre des exercices 2014 et 2015, les montants versés au titre de l'intéressement s'élèvent respectivement à 171 406 euros et 257 111 euros. Au titre de l'exercice 2016, un intéressement de 241 072 euros sera versé en 2017.

17.4.2 Accord de participation des salariés

La mise en place d'un accord de participation est obligatoire dans les entreprises d'au moins 50 salariés, les entreprises nouvelles bénéficiant d'un délai de 3 exercices après leur création pour se conformer à une telle obligation. Ce délai ayant pris fin, 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. Une réserve de participation est due lorsque le bénéfice fiscal de l'entité est supérieur à la rémunération de 5% des capitaux propres en application des articles L.3322-2 et L.3324-1 du Code du travail. En tout état de cause, le montant de la réserve de participation ne peut excéder la moitié du bénéfice net fiscal de l'exercice considéré.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Situation avant IPO

A la date du visa sur la note d'opération, le capital social de la Société s'élève à 100 300 euros, divisé en 10 030 000 actions ordinaires de 0,01 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie totalement souscrites et intégralement libérées, réparties comme suit en tenant compte de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société :

Actionnaires	Situation au 1 ^{er} février 2017 sur une base non diluée		Situation au 1 ^{er} février 2017 sur une base pleinement diluée				
	Nombre d'actions	% en capital et en droits de vote	Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSA	Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE	Nombre d'actions post exercice des BSA et BSPCE	% en capital	% en droit de vote
Frédéric Cren ¹	6.015.000	59,97%	-	-	6.015.000	53,46%	56,53%
Pierre Broqua ¹	4.007.500	39,96%	-	-	4.007.500	35,62%	37,66%
Jean-Luc Paquet ²	7.500	0,07%	-	-	7.500	0,07%	0,07%
ISLS Consulting	-	-	150.000	-	150.000	1,33%	0,70%
Porteurs de BSPCE	-	-	-	1.071.000	1.071.000	9,52%	5,04%
Total	10.030.000	100%	150.000	1.071.000	11.251.000	100%	100%

¹ Actionnaires agissant de concert aux termes des stipulations d'un pacte d'actionnaires en vigueur à compter de la date de fixation du prix de l'introduction en bourse.

² Représenté par ses ayants-droits.

Situation au 18 avril 2017

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société à l'issue de la période d'exercice des BSPCE (27 mars 2017) et en tenant compte des AGA attribuées le 18 avril 2017.

Actionnaires	Situation au 18 avril 2017 sur une base non diluée			Situation au 18 avril 2017 sur une base pleinement diluée					
	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 des AGA	Options d'achat (21.1.6)	Nombre total d'actions potentielles	% en capital	droits vote
Frédéric Cren ⁽¹⁾	6 015 000	36,58%	45,44%	-	-	- 1 000 000	5 015 000	29,32%	39,91%
Pierre Broqua ⁽¹⁾	4 007 500	24,37%	30,27%	-	-	- 1 000 000	3 007 500	17,59%	23,93%
Sous-total - Action de concert	10 022 500	60,95%	75,71%	-	-	- 2 000 000	8 022 500	46,91%	63,84%
BVF Partners L.P. ⁽²⁾	1 764 706	10,73%	6,67%	-	-	1 764 706	3 529 412	20,64%	14,04%
Novo A/S	1 176 470	7,15%	4,44%	-	-	-	1 176 470	6,88%	4,68%
Perceptive Advisors	470 588	2,86%	1,78%	-	-	235 294	705 882	4,13%	2,81%
Salariés	557 900	3,39%	2,11%	-	-	-	557 900	3,26%	2,22%
Porteurs de BSPCE ⁽³⁾	-	0,00%	0,00%	495 300	-	-	495 300	2,90%	1,97%
Porteurs d'AGA ⁽³⁾	-	0,00%	0,00%	-	162 300	-	162 300	0,95%	0,65%
ISLS Consulting	150 000	0,91%	0,57%	-	-	-	150 000	0,88%	0,60%
Jean-Luc Paquet (Ayant-droits)	7 500	0,05%	0,06%	-	-	-	7 500	0,04%	0,06%
Flottant	2 294 813	13,95%	8,67%	0	0	0	2 294 813	13,42%	9,13%
Total	16 444 477	100%	100%	495 300	162 300	0	17 102 077	100%	100%

- (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 (voir paragraphe 18.5 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) publié auprès de l'Autorité des marchés financiers en date du 21 février 2017
- (3) Les porteurs de BSPCE et d'AGA sont salariés d'Inventiva.

BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors bénéficient chacun d'un contrat d'option d'achat décrit au paragraphe 21.1.6.

18.1.1 Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale

Les actionnaires fondateurs de la Société, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua (détenant collectivement 99% du capital social de la Société avant l'introduction en bourse), se sont chacun engagés envers les banques Chefs de File et Teneurs de Livre à ne pas, sans leur accord préalable pendant une période d'un an à partir du 16 février 2017 :

(i) offrir, céder, consentir de promesse de cession, vendre à découvert, le cas échéant, émettre ou autrement transférer (notamment par opération de marché, placement privé ou cession de gré à gré, y compris par l'utilisation de tout titre financier ou autre produit optionnel) toute action de la Société ou tout autre titre financier donnant droit par conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, immédiatement ou à terme, à l'attribution de titres représentant une quotité du capital de la Société (les « Titres de Capital ») ou conclure toute autre opération ayant un effet économique équivalent ; ou

(ii) consentir tout nantissement, droit, gage, privilège ou toute autre sûreté de quelque nature que ce soit sur les Titres de Capital ; ou

(iii) divulguer publiquement toute intention d'effectuer l'une quelconque des opérations décrites aux paragraphes (i) à (ii) ci-dessus ; ou s'engager à réaliser l'une quelconque des opérations décrites aux paragraphes (i) à (iii) ci-dessus ;

étant précisé que sont exclus du champ d'application de l'engagement de conservation : (1) toute cession de titres de capital souscrits dans le cadre de l'introduction en bourse ou acquis sur le marché réglementé après l'introduction ; ou (2) les transferts au profit d'un conjoint ou de l'un des descendants en ligne directe au premier et deuxième degré, ainsi que les transferts à la suite d'un partage de succession ou à une liquidation de communauté de biens entre époux ; ou (3) les transferts à toute entité que l'actionnaire contrôle directement ou indirectement au sens de l'article L.233-3-I du Code de commerce, sous réserve que l'entité bénéficiant de ce(s) transfert(s) reprenne à son compte l'ensemble des engagements que l'actionnaire a pris au titre de l'engagement de conservation ; ou (4) l'apport des titres de capital dans le cadre d'une offre publique d'achat, d'échange, alternative ou mixte portant sur les titres de capital émis par la Société ; ou (5) une cession d'actions de la Société à BVF Partners L.P. à la suite de l'exercice par BVF Partners L.P. de l'option d'achat (call option) qui lui a été consentie aux termes d'un contrat (call option agreement) en date du 11 janvier 2017 ; ou (6) ou une cession d'actions de la Société à Perceptive Advisors à la suite de l'exercice par Perceptive Advisors de l'option d'achat (call option) qui lui a été consentie aux termes d'un contrat (call option agreement) en date du 23 janvier 2017.

18.1.2 Engagements de conservation par certains titulaires de BSPCE et la société ISLS Consulting

Certains titulaires de BSPCE et la société ISLS Consulting se sont chacun engagés envers les banques Chefs de File et Teneurs de Livre à ne pas, sans leur accord préalable, pendant une période expirant 180 jours calendaires à compter du 16 février 2017:

(i) offrir, céder, consentir de promesse de cession, vendre à découvert, le cas échéant, émettre ou autrement transférer toute action de la Société ou tout autre titre financier donnant droit par conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, immédiatement ou à terme, à l'attribution de titres représentant une quotité du capital de la Société (en ce compris les BSPCE et les BSA) (les « **Titres de Capital** ») ou conclure toute autre opération ayant un effet économique équivalent ; ou

(ii) consentir tout nantissement, droit, gage, privilège ou toute autre sûreté de quelque nature que ce soit sur ces titres ; ou

(iii) divulguer publiquement toute intention d'effectuer l'une quelconque des opérations décrites aux paragraphes (i) à (ii) ci-dessus ; ou

(iv) s'engager à réaliser l'une quelconque des opérations décrites aux paragraphes (i) à (iii) ci-dessus;

étant précisé que sont exclus du champ d'application de la présente lettre : (1) toute cession d'actions de la Société souscrites dans le cadre de l'introduction en bourse ou acquis sur le marché réglementé après l'introduction ; ou (2) (uniquement applicable aux titulaires de BSPCE) les transferts au profit de son conjoint ou de l'un de ses descendants en ligne directe au premier et deuxième degré, ainsi que les transferts à la suite d'un partage de succession ou à une liquidation de communauté de biens entre époux ; ou (2) bis (uniquement applicable à ISLS Consulting) les transferts à toute entité contrôlée par Messieurs Jean-Louis Junien et Vincent Junien, directement ou indirectement au sens de l'article L.233-3-I du Code de commerce, sous réserve que l'entité bénéficiant de ce(s) transfert(s) reprenne à son compte l'ensemble des engagements que ISLS Consulting a pris au titre de la présente lettre ; ou (3) les transferts à toute entité contrôlée directement ou indirectement par l'intermédiaire d'une ou plusieurs entités, sous réserve que l'entité bénéficiant de ce(s) transfert(s) reprenne à son compte l'ensemble des engagements pris au titre de l'engagement de conservation ; ou (4) l'apport de ces titres dans le cadre d'une offre publique d'achat, d'échange, alternative ou mixte portant sur les Titres de Capital émis par la Société.

18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration sont BVF Partners L.P. (détention de 10,73% des actions et 6,67% des droits de vote d'Inventiva) et Novo A/S (détention de 7,15% des actions et 4,44% des droits de vote d'Inventiva). Par ailleurs, BVF Partners L.P. bénéficie d'options d'achat décrites au 21.1.6 du document de référence qui lui permettraient en cas d'exercice intégral, d'atteindre 20.64% du capital et 14,04% des droits de vote en base pleinement diluée.

18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne dispose de droits de vote particuliers. A chaque action de la Société est attaché un droit de vote. 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, la Société ne détient directement ou indirectement aucune de ses propres actions.

Les statuts de la Société, modifiés à l'occasion de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, ne feront pas usage de la faculté de déroger à l'attribution d'un droit de vote double prévue à l'article L. 225-123 du Code de commerce. Ainsi, les statuts 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.

18.4 DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE

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 10 022 500 actions, représentant 60,95% du capital et 75,71% des droits de vote de la Société.

Les mesures envisagées aux fins que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont les suivantes :

- conformément au code de gouvernance Middlenext, deux administrateurs indépendants ont été nommés à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ;
- un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination a été mis en place à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ;
- il est prévu dans le Règlement intérieur de la Société entré en vigueur le 14 février 2017, que le Conseil d'administration devra approuver certaines opérations significatives de la Société, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale (se référer à la section 16.4.2 « Règlement intérieur » du présent document de référence).

18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES

Le Pacte Pre-IPO et le Pacte BSA ont été résiliés de plein droit à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris.

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et sous condition de sa réalisation, 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 chercher à dégager 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 entrera en vigueur automatiquement à la date du jour de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et est

conclu pour une période de cinq ans renouvelable par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

18.6 ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

19. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

L'information relative aux parties liées au sens de la norme IAS 24 est présentée en note 2.6.4 *Parties liées* de la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence.

19.1 CONVENTION INTRA-GROUPE

La Société ne dispose pas de filiales à la date du présent document de référence.

19.1 CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES

19.1.1 Contrat de dirigeant conclu avec Frédéric Cren

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 (se référer également à la note 2.6.4 « Relations avec les parties liées » de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence).

19.1.2 Contrat de travail conclu avec Pierre Broqua

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 (se référer également à la note 2.6.4 « Relations avec les parties liées » de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence).

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.

19.2 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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 découverts 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 autorisés 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 autorisés depuis la clôture

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

- *Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC »)*
 - Personne concernée : Monsieur Pierre Broqua, Directeur Général délégué, et Administrateur ;
 - Nature, objet et modalités : Votre Conseil d'administration, réuni le 22 mars 2017, a autorisé son Président à souscrire une police d'assurance « Garantie Sociale des Chefs d'Entreprise » au bénéfice de Monsieur Pierre Broqua, Directeur Général Délégué, en cas de perte involontaire de son mandat social.
 - 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 bénéficiaire d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social ;

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés 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.

- *Contrat de direction conclu avec Monsieur Frédéric Cren*

- Personne concernée : Monsieur Frédéric Cren, Président du Conseil d'administration et Directeur Général ;
- Convention de direction, à durée indéterminée conclue en date du 25 août 2012 (avec prise d'effet au 27 août 2012) et approuvée par votre assemblée générale ordinaire annuelle du 18 juin 2013 ;
- Nature, objet et modalités : Convention ayant pour objet de fixer les conditions d'exercice du mandat social de Monsieur Frédéric Cren, en qualité de Président de la Société sous son ancienne forme de SAS. La convention prévoit, en plus d'une rémunération fixe et variable, la mise à disposition d'un véhicule de fonction et la location d'un appartement de fonction, ainsi que l'octroi d'une garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (" GSC ", cf. ci-dessous) et d'une assurance responsabilité civile et la prise en charge des cotisations sociales ;
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de contractualiser les conditions d'exercice du mandat social de son dirigeant ;
- Ce contrat a été exécuté sans interruption jusqu'au 31 mai 2016, puis a été tacitement résolu par la transformation de la Société en Société Anonyme et la cessation des fonctions de Président de S.A.S. qu'elle a entraîné ;
- Le montant des sommes versées au cours de l'exercice écoulé et jusqu'au 31 mai 2016 s'est élevé à 181 659 euros.
- *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 (à l'occasion de l'autorisation du Contrat de direction visé ci-dessus) ;
- 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 1^{er} 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 ;
- *Contrat de travail conclu avec Monsieur Pierre Broqua*
- Personne concernée : Monsieur Pierre Broqua, Directeur Général délégué, et Administrateur ;
- Convention approuvée par l'assemblée générale ordinaire annuelle du 18 juin 2013 ;

- Nature, objet et modalités : Contrat de travail à durée indéterminée de Directeur Scientifique conclu en date du 18 juillet 2012 (avec prise d'effet au 27 août 2012). Le contrat prévoit, en plus de la rémunération fixe et variable du salarié, la mise à disposition d'un véhicule de fonction et la location d'un appartement de fonction ;
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. consiste à bénéficier du savoir-faire et des compétences de Monsieur Pierre Broqua ;
- Ce contrat a été exécuté sans interruption jusqu'au 31 mai 2016, puis suspendu pour la durée du mandat social de Directeur Général délégué de Monsieur Pierre Broqua.
- Le montant des sommes versées au cours de l'exercice écoulé et jusqu'au 31 mai 2016 s'est élevé à 84 539 euros.

Paris La Défense, le 21 avril 2017

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud

Associé

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES EN IFRS

20.1.1 Incorporations par référence

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 les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 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 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » et 20.2 « Vérification des informations financières historiques annuelles » du document de base enregistré par l'AMF le 8 juillet 2016 sous le numéro I.16-066 ;

20.1.2 Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS

1. États financiers

1.1. Bilan

En euros	Notes	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Immobilisations incorporelles	2.4.1	2 073 300	2 375 064
Immobilisations corporelles	2.4.2	4 957 547	5 572 826
Impôts différés actifs	2.4.10	194 604	156 874
Actifs disponibles à la vente	2.4.3	149 001	145 398
Autres actifs non courants	2.4.4	236 823	23 710 098
Actif non courant		7 611 276	31 960 260
Stocks	2.4.5	471 879	480 436
Clients et comptes rattachés	2.4.6	771 131	908 708
Créances d'impôt	2.4.6	3 730 753	3 138 469
Autres créances	2.4.6	5 231 385	1 491 480
Autres actifs courants	2.4.4	6 175 777	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2.4.7	24 867 573	22 595 791
Actif courant		41 248 498	28 614 883
Total actif		48 859 774	60 575 144
Capitaux propres	2.4.8	35 722 690	42 769 831
Dettes financières à long terme	2.4.9	481 858	503 993
Impôts différés passifs	2.4.10	3 012 580	9 084 632
Provisions - part long terme	2.4.11	346 408	-
Provisions pour retraites	2.4.12	695 015	470 622
Autres passifs non courants		-	-
Passif non courant		4 535 861	10 059 248
Dettes financières à court terme	2.4.9	145 746	194 012
Provisions – part court terme		-	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2.4.13	4 364 428	3 610 472
Passifs d'impôts exigibles		-	-
Autres dettes	2.4.14	4 091 049	3 941 580
Passif courant		8 601 223	7 746 064
Total passif et capitaux propres		48 859 774	60 575 144

1.2. Compte de résultat

En euros	Notes	2016	2015
Produit des activités ordinaires	2.5.1	9 445 644	4 874 666
Autres produits opérationnels courants	2.5.1	4 905 974	3 788 543
Frais de recherche	2.5.2	(22 144 686)	(19 639 649)
Marketing – Développement commercial	2.5.2	(491 580)	(579 920)
Frais généraux et administratifs	2.5.2	(3 764 219)	(3 318 315)
Résultat opérationnel courant		(12 048 866)	(14 874 674)
Autres produits opérationnels non courants	2.1.2	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	2.1.2	(970 039)	(635 230)
Résultat opérationnel		(13 018 905)	(15 509 904)
Produits financiers	2.5.4	522 895	617 162
Charges financières	2.5.4	(62 665)	(131 026)
Résultat financier		460 230	486 136
Produit d'impôt	2.5.5	5 513 631	6 200 444
Résultat Net		(7 045 045)	(8 823 324)
Résultat net par action :			
- de base	2.4.8	(0,70)	(0,88)
- dilué	2.4.8	(0,70)	(0,88)

1.3. Etat du résultat global

En euros	2016	2015
Résultat Net	(7 045 045)	(8 823 324)
Variation de juste valeur	3 603	(4 819)
Effet d'impôt sur les éléments recyclables en résultat	(1 201)	1 603
Ecart actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	(60 148)	32 485
Effet d'impôt sur les éléments non recyclables en résultat	16 842	(10 828)
Résultat global	(7 085 950)	(8 804 883)

1.4. Tableau de variation des capitaux propres

En euros	Capital	Primes d'émission	Résultat	Réserves	Capitaux propres
1^{er} janvier 2016	100 300	-	(8 823 324)	51 492 855	42 769 831
Emission d'actions ordinaires	-	-	-	-	-
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	8 823 324	(8 823 324)	-
Résultat de la période	-	-	(7 045 045)	-	(7 045 045)
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	(43 307)	(43 307)
Charge IFRS 2	-	-	-	38 809	38 809
Variation de juste valeur nette d'impôt différé	-	-	-	2 402	2 402
31 décembre 2016	100 300	-	(7 045 045)	42 667 436	35 722 690
En euros	Capital	Primes d'émission	Résultat	Réserves	Capitaux propres
1^{er} janvier 2015	100 300	-	(7 493 635)	58 900 588	51 507 253
Emission d'actions ordinaires	-	-	-	-	-
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	7 493 635	(7 493 635)	-
Résultat de la période	-	-	(8 823 324)	-	(8 823 324)
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	21 657	21 657
Charge IFRS 2	-	-	-	67 460	67 460
Variation de juste valeur nette d'impôt différé	-	-	-	(3 215)	(3 215)
31 décembre 2015	100 300	-	(8 823 324)	51 492 855	42 769 831

1.5. Tableau des flux de trésorerie

En euros	2016	2015
Résultat Net	(7 045 045)	(8 823 324)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements et provisions	1 648 224	1 301 194
Impôts différés et impôts courants	(9 807 597)	(9 812 118)
Plus-values / moins-values de cession	(9 894)	(1 222)
Coût de l'endettement financier net	7 038	4 351
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation	458	1 702
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 ^(a)	(126 609)	(304 579)
Charge IFRS 2	38 809	67 460
Marge brute d'autofinancement	(15 294 616)	(17 566 536)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :		
Créances	(2 864 117)	(169 269)
Dettes d'exploitation et diverses	924 631	1 930 691
Stocks	8 557	(3 422)
Impôt versé	3 121 171	1 828 082
Intérêts financiers versés	(7 038)	(4 351)
Autres	(749 169)	2 016
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(14 860 581)	(13 983 149)
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(227 937)	(968 990)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	17 304	3 985
Variation des dettes sur immobilisations	(10 250)	(29 750)
Encaissement différé lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 ^(a)	17 426 200	20 229 000
Variation nette des autres actifs financiers non courants	(2 094)	(385 210)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	17 203 223	18 849 035
Augmentation de capital	-	-
Dividendes versés	-	-
Emission d'emprunts	117 556	717 300
Remboursement d'emprunts	(188 416)	(125 458)
Autres variations	-	-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	(70 860)	591 842
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	2 271 782	5 457 728
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	22 595 791	17 138 063
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	24 867 573	22 595 791
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	2 271 782	5 457 728

^(a) Les impacts du regroupement d'entreprises sur le tableau de flux de trésorerie sont présentés en Note 2.1.2.

2. Annexe aux états financiers

2.1. Informations relatives à la Société

2.1.1. Informations relatives à la Société

Inventiva (la Société) est une société de recherche en biotechnologies au stade clinique qui délivre des thérapies novatrices dans les domaines de l'oncologie, de la fibrose et des maladies rares. Les programmes cliniques les plus avancés (IVA337 en sclérodémie systémique dans la NASH ; IVA336 en MPS-VI) ont démontré leur efficacité dans les modèles in vivo et in vitro pertinents ainsi que leur sécurité dans des essais cliniques en phase I et en phase II.

Grâce à sa plateforme interne de découverte de médicaments qui couvre la validation des cibles, le criblage, la chimie, l'ADME et la pharmacologie, Inventiva développe un pipeline interne innovant notamment pour l'oncologie et la fibrose, avec des approches centrées sur les facteurs de transcription, les cibles épigénétiques et les récepteurs nucléaires. Les expertises de la Société permettent également de développer des activités de prestation de services de recherche auprès des acteurs de l'industrie pharmaceutique. La Société a également mis en place deux partenariats de recherche, dont le plus avancé est en phase clinique, avec AbbVie et Boehringer Ingelheim.

Inventiva a obtenu le statut de Jeune Entreprise Innovante jusqu'en 2018 et est agréée « CIR » (Crédit d'Impôt Recherche) par le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (M.E.N.E.S.R.).

2.1.2. Faits marquants

Constitution de la Société

La Société a été constituée le 27 octobre 2011, et son activité opérationnelle, notamment suite au recrutement d'effectifs de recherche, 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 avec la société Abbott (l'« Asset Purchase Agreement » ou « APA »). Cet accord a notamment porté sur l'acquisition auprès d'Abbott des actifs ainsi que des 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 des éléments acquis.

Aux termes de ce contrat, la Société a bénéficié d'un versement immédiat par Abbott à hauteur de 8,4 millions d'euros, couvrant l'acquisition des actifs précisés ci-dessus.

De plus, l'accord conclu entre la Société et Abbott prévoit des versements trimestriels complémentaires dégressifs à la Société, étalés sur cinq années, pour un montant total de 96 millions d'euros. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société, notamment, sous conditions (i) de maintien de l'activité de recherche et développement pour une durée de cinq ans et (ii) de maintien de certains salariés pendant trois ans. Chaque versement effectué ne peut pas faire l'objet de réclamation postérieure par le partenaire.

Par application de la norme IFRS 3 révisée relative aux 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, une série de versements pour un montant total de 96,0 millions d'euros, conditionnés par des engagements peu contraignants

pour la Société : (i) maintien de l'activité de recherche sur le site de Daix dans les conditions fixées par l'APA, (ii) respect de l'utilisation des fonds prévue par l'APA et (iii) 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 génère 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.

Au compte de résultat au 31 décembre 2012, un *badwill* de 102,5 millions d'euros a été comptabilisé en produit opérationnel non courant. La « désactualisation » de la créance est comptabilisée en produit financier.

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
Impacts Résultat					
Badwill	102 535	-	-	-	
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305	127
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619	6 072
Total des impacts résultat	74 134	7 187	6 940	6 924	6 199
Impacts trésorerie					
Encaissement lors du regroupement d'entreprises	14 511	-	-	-	
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426
Total des impacts trésorerie	20 654	20 022	19 897	20 229	17 426

**Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 98,2 M€ au 31 décembre 2016) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012*

Master Research Services Agreement

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, le « **Partenariat 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.

Le Partenariat AbbVie a un terme fixé à 5 ans pouvant faire l'objet d'une extension par accord écrit des parties. AbbVie est en droit de résilier le Partenariat AbbVie en cas d'inexécution grave par la Société d'une de ses obligations. La résiliation prendra effet à l'issue d'un préavis de 60 jours à moins que la Société n'ait pu remédier à une telle inexécution.

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 deux programmes de recherche : le projet RORy pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet RORy que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes. Ces paiements complémentaires devront être payés par AbbVie à la Société même en cas de résiliation de ladite demande de prestation ou du Partenariat AbbVie si AbbVie décide de poursuivre le développement de produits issus du projet RORy.

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus du Partenariat AbbVie et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 82,5% et 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2015 et 2016.

Au cours de l'exercice 2016, la Société a atteint deux étapes scientifiques dans le cadre du partenariat Abbvie. L'atteinte de ces deux milestones a déclenché deux versements pour un montant cumulé de 4 500 000 euros dont un versement de 2 000 000 euros sur l'exercice 2016 et un versement de 2 500 000 euros le 10 février 2017. Ces paiements d'étape ont été reconnus en chiffre d'affaires car leur fait générateur, qui est l'atteinte de résultats scientifiques précis prévus au contrat, est avéré à la clôture de la période.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie en 2016 par rapport à 2015 est en diminution, la Société ayant continué le développement de ses activités de prestation de services indépendantes de ses activités de recherche proprement dites.

Research Collaboration and Licence Agreement

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 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 500 000 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.

Au 31 décembre 2016, le chiffre d'affaires de 1 000 008 euros réalisé avec BI comprend les montants suivants:

- Paiement initial : Un montant de 333 333 euros a été reconnu en chiffre d'affaires sur la période (sur un montant de paiement initial de 500 000 euros). En effet, ce paiement correspond en substance à la rémunération des compétences, outils, capacités de recherches, et du stock biologique qui doit être mis à disposition du programme de recherche pendant les phases 1 et 2. En conséquence seule la part du paiement initial correspondant aux huit mois de recherches réalisées sur la période (Mai à Décembre 2016) a été reconnue.
- Rémunération des ETP : 666 675 euros de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme de recherche à partir du 2 Mai 2016.

Transformation de la Société et division du capital social

L'assemblée générale du 31 mai 2016 a décidé la transformation de la Société en Société Anonyme à conseil d'administration avec effet à compter du 31 mai 2016. La Société conserve sa personnalité juridique et continue d'exister dans sa forme nouvelle sans aucun changement de son actif et passif, ni de la date de clôture de son exercice. De nouveaux statuts ont été validés par l'assemblée générale suite à cette transformation.

Par ailleurs, cette assemblée a décidé la division par 100 de la valeur nominale des actions de la Société et donc la multiplication par 100 du nombre total desdites actions, le nominal de chaque action se voyant attribuer, pour chaque action de 1 euro de nominal précédemment détenue, 100 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro chacune. Le montant total du capital social de la Société reste inchangé.

En conséquence de la division du nominal des actions, les titulaires de BSPCE et BSA se sont vus attribuer, pour chaque action d'une valeur nominale de 1 euro à laquelle leurs BSPCE et leurs BSA donnaient le droit de souscrire avant l'adoption de la présente décision, 100 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro chacune.

Introduction en bourse – Coûts de transaction encourus sur l'exercice

Dans le cadre de son introduction en bourse intervenue au premier trimestre 2017 (cf. note 2.6.5. *Événements postérieurs à la clôture*), la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016, à hauteur de 1 389 937 euros. La méthode de comptabilisation de ces frais pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 est détaillée en note 2.2.24 *Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital*.

Ces coûts de transaction ont entraîné la constatation d'une charge opérationnelle non courante de 970 039 euros, et la constatation d'une charge constatée d'avance de 419 898 euros, portée à l'actif dans le poste « Autres créances ».

Contrôle fiscal

La Société fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015. La vérification de comptabilité est toujours en cours. Concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013, l'administration fiscale a adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par Abbott dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement (tel que décrit dans la note 2.1.2 de l'annexe aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du Document de Base) au regard de la taxe sur les salaires. Le montant de la proposition de rectification s'élève à 611 K€ (majorations et intérêts de retard et compris).

La Société a contesté cette proposition de rectification par un courrier envoyé le 14 février 2017 à l'administration fiscale, et reste en attente de réponse. Ce courrier détaille notamment les éléments de fait et de droit en raison desquels la Société conteste les chefs de redressements notifiés et sollicite l'abandon pur et simple de la procédure de rectification.

Par ailleurs, il est précisé qu'aux termes d'un Additional Agreement annexé à l'*Asset Purchase Agreement*, Abbott s'est engagé à indemniser la Société dans les conditions qui y sont décrites à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement comptable de la subvention versée par Abbott sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. En conséquence, aucun montant n'a été provisionné dans les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2016 concernant cette proposition de rectification.

En revanche, des informations supplémentaires concernant l'impact sur ces états financiers du rapport d'expertise sur le CIR produit par la Délégation régionale à la recherche et à la technologie (DRRT) sont données en note 2.6.5. Événements postérieurs à la clôture.

Autres faits marquants

Les faits marquants relatifs à la l'exercice 2016 sont les suivants :

- l'étude de phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337) a été mise en place au premier semestre 2016 et a démarré au début du deuxième semestre 2016, entraînant une augmentation des charges opérationnelles et notamment des frais d'étude sur la période.
- l'étude de Phase IIb FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) chez des patients atteints de sclérodémie systémique avec IVA 337, lancée en octobre 2015, s'est accélérée au cours de l'exercice 2016, notamment dans le recrutement des patients, provoquant une augmentation des dépenses d'études sur la période.
- l'étude de preuve de concept de phase I/II iMProveS (Improve MPS treatment) chez des patients atteints de la MPS VI avec IVA336 est en cours de préparation, ce qui entraîne, avec l'étude non-interventionnelle en cours de réalisation aux Etats-Unis, une augmentation des charges opérationnelles et notamment des frais d'étude sur la période.

2.2. 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

2.2.1. 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 2016 et 2015. Ils ont été arrêtés par le Conseil d'Administration de la Société en date du 22 mars 2017.

Ces comptes constituent un jeu d'états financiers supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques 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 2016

Les principales normes, amendements et interprétations d'application obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2016, et applicables à la Société sont les suivantes :

- *Amendement de la norme IAS 1 « Présentation des états financiers »*, concernant la présentation et les informations à fournir sur la matérialité et la nécessité de regrouper ou scinder certains éléments, l'information à présenter au bilan dans la section résultat net ou dans l'état du résultat global, la structure des notes annexes, les informations sur les méthodes comptables.

Les autres principales normes, amendements et interprétations d'application obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2016, mais non applicables à la Société, sont les suivantes :

- *Amendement de la norme IAS 27 « Etats financiers individuels (norme révisée) »*, concernant la méthode de la mise en équivalence dans les comptes individuels
- *Amendement de la norme IFRS 11 « Partenariats »*, concernant la comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans des coentreprises »
- *Amendements de la norme IAS 16 « immobilisations corporelles » et IAS 41 « Agriculture »*, concernant les actifs biologiques producteurs
- *Amendement de la norme IAS 16 « Immobilisations corporelles » et IAS 38 « Immobilisations incorporelles »*, concernant les clarifications sur les modes d'amortissement acceptables
- *Amendement de la norme IAS 19 « Avantages du personnel »*, concernant les régimes à prestations définies et principalement les cotisations des membres du personnel
- *Améliorations des IFRS cycle 2010-2012*, concernant les normes suivantes : IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », IFRS 3 « Regroupements d'entreprises », IFRS 8 « Secteurs opérationnels », IFRS 13 « Evaluation à la juste valeur », IAS 16 « Immobilisations corporelles », IAS 24 « Informations relatives aux parties liées » et IAS 38 « Immobilisations incorporelles »

- *Améliorations des IFRS cycle 2012-2014* concernant les normes suivantes : IFRS 5 « Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées », IFRS 7 « Instruments financiers – Informations à fournir », IAS 19 « Avantages du personnel » et IAS 34 « Information financière intermédiaire »

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire postérieurement au 31 décembre 2016 et appliqués par anticipation par la Société

Aucune norme, amendement ou interprétation n'a été appliquée par anticipation au 31 décembre 2016.

Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables

- *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 OCI et les actifs à la juste valeur par P&L. 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 OCI pour les passifs financiers évalués à la juste valeur par P&L. IFRS 9 est applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018. La Société n'a pas procédé à l'évaluation de son impact mais s'attend à ce que celui-ci soit marginal.

- *IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients »*, qui remplace notamment les normes IAS 18 « Produit des activités ordinaires » et IAS 11 « Contrats de construction », 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.

IFRS 15 est applicable à partir du 1er janvier 2018.

La Société procède actuellement à l'évaluation des impacts de son application sur ses états financiers. Le management estime que cette norme pourrait potentiellement affecter les méthodes de reconnaissance du revenu notamment des paiements initiaux, des milestones et des revenus de licence liés à ses contrats de partenariat. A ce stade, la Société n'est pas en mesure de présenter une estimation chiffrée de l'impact de l'application d'IFRS 15 sur ses états financiers. La Société communiquera de plus amples informations dans les 12 prochains mois.

- *IFRS 16 « Contrats de location »*, qui remplace la norme IAS 17 « Contrats de location », définit les principes de reconnaissance et d'évaluation, ainsi que les disclosures liés aux contrats de location, pour le bailleur et le preneur. IFRS 16 supprime 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 un actif et un passif au bilan, et à constater la dépréciation de l'actif séparément de l'intérêt de la dette au compte de résultat, pour chaque contrat de location ayant une durée supérieure à 12 mois. IFRS 16 est applicable à partir du 1^{er} janvier 2019, et peut faire l'objet d'une application anticipée seulement si IFRS 15 est aussi appliquée.

La Société n'a pas procédé à l'évaluation l'impact de l'application d'IFRS 16 sur ses états financiers. Cependant, la Société étant propriétaire de ses actifs immobiliers et de recherche, elle ne s'attend pas à un impact significatif.

2.2.2. 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 2016 :

Au 31 décembre 2016 - En euros	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Actifs			
Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	6 179 561	-	-
Actifs disponibles à la vente :			
OPCVM Monétaires	149 001	-	-
Total Actifs	6 328 562	-	-
Passifs	-	-	-
Total Passifs	-	-	-

Les OPCVM monétaires ont en majorité été classés en Trésorerie, et présentés dans le tableau ci-dessus en Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat, exception faite de la part remise en nantissement au titre de l'emprunt souscrit au cours de l'année 2015 (cf. Note 2.4.3). Ces montants sont bloqués et ne répondent pas aux critères de classement en Trésorerie. Par conséquent ils ont été classés en actifs disponibles à la vente.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2015 :

Au 31 décembre 2015 - En euros	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Actifs			
Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	6 032 288	-	-
Actifs disponibles à la vente			
OPCVM Monétaires	145 398	-	-
Total Actifs	6 177 686	-	-
Passifs	-	-	-
Total Passifs	-	-	-

Les OPCVM monétaires ont été classés en Trésorerie au regard des principes exposés en Note 2.2.12. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont comptabilisées au compte de résultat.

2.2.3. 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 constituent 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.

2.2.4. 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 2.1.2. *Faits marquants* a été analysé au regard des critères d'appréciation de la norme IFRS 3 relative aux regroupements d'entreprises. La Note 2.1.2. 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.

Évaluation des engagements de 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 généralement mises à jour annuellement. Les hypothèses retenues et leurs modalités de détermination sont détaillées en Note 2.4.9. 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.

Impôt sur les bénéfices

Afin de déterminer les provisions pour impôt, des estimations doivent être effectuées. La Société détermine des provisions raisonnables pour couvrir les conséquences possibles des examens menés par les autorités fiscales.

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.

Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital.

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016. La Société a déterminé l'affectation de ses coûts de transaction entre les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital, les autres coûts de transaction marginaux non directement attribuables à l'augmentation de capital, et les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital de manière raisonnable. La clef de répartition des coûts communs entre l'introduction en bourse et l'augmentation de capital, décrite en section 2.2.24 de l'annexe, a été déterminée par la Société comme étant raisonnable et appropriée.

2.2.5. 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 projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, 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 projet ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement 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 composés chimiques relatifs à l'enrichissement de la chimiothèque sont portés à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition et font l'objet d'un amortissement sur 13 ans, correspondant au taux de renouvellement estimé de la librairie.

2.2.6. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les amortissements sont calculés suivant la durée d'utilisation estimée des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. Une revue complète des durées d'utilisation des immobilisations acquises est réalisée de manière régulière 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

2.2.7. Actifs détenus en vue de la vente

Les actifs détenus en vue de la vente sont composés d'OPCVM monétaires affectés en nantissement des créanciers ayant accordé des emprunts à la Société.

Ces parts d'OPCVM sont bloquées suite à la déclaration de nantissement de compte de titres financiers. Par conséquent, elles ne correspondent pas à la définition d'équivalents de trésorerie selon la norme IAS 7 « État des flux de trésorerie », et sont incluses dans la catégorie des « instruments financiers disponibles à la vente ».

Conformément à la norme IAS 39 « Instruments financiers et évaluation », les plus-values latentes sur les parts d'OPCVM sont comptabilisées en autres éléments du résultat global. Il en est de même pour les moins-values latentes, sauf lorsqu'il existe une baisse significative ou prolongée de la juste valeur de la part d'OPCVM en dessous de son prix d'acquisition ; toute la moins-value latente étant alors enregistrée en résultat.

2.2.8. Autres actifs non courants

Les autres actifs non courants étaient principalement composés d'un produit à recevoir à long terme lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012, tel que décrit dans la Note 2.1.2 *Faits marquants*. Ce produit à recevoir a été reclassé en Autres actifs courants au 31 décembre 2016, les dates de recouvrement de cette somme étant prévues pour le premier semestre 2017.

Ces créances ont fait l'objet d'une actualisation et d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur qui en résulte est enregistrée en résultat.

Par ailleurs, les autres actifs non courants comprennent aussi 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 ».

2.2.9. 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 représente sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou 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.

2.2.10. 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 en conséquence est comptabilisée en résultat opérationnel courant.

2.2.11. Clients et autre débiteurs

Les créances clients sont valorisées à leur valeur nominale, déduction faite le cas échéant des dépréciations.

2.2.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Dans le tableau des flux 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, ainsi que les découverts bancaires dès lors qu'ils ne constituent pas une opération de financement.

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.

Dans le bilan, les découverts bancaires sont inscrits au passif en tant que dettes financières courantes.

2.2.13. Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

2.2.14. Paiements fondés sur des actions

Depuis sa création, la Société a mis 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 un partenaire.

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 à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La valeur de l'action a été déterminée par un expert indépendant, qui a utilisé des 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 ».

La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits comme décrit en Note 2.4.8. *Capitaux propres - Options de souscription 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.

2.2.15. Emprunts et dettes financières

Les emprunts bancaires sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, soit 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.

2.2.16. Fournisseurs et autres créditeurs

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 à l'aide de la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

2.2.17. 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.

La Société considère que la Cotisation sur la Valeur Ajoutée des Entreprises (CVAE) répond à la définition d'un impôt sur le résultat telle qu'énoncée par IAS 12 « Impôts sur le résultat » et comptabilise par conséquent la CVAE en charge d'impôt. Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la CVAE en tant qu'impôt sur le résultat a conduit à la comptabilisation d'impôts différés par le résultat pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture.

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 réglementation 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.

2.2.18. 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 (différences entre les hypothèses retenues et la réalité constatée). Ces écarts actuariels (gains ou pertes) sont reconnus immédiatement et en totalité dans les autres éléments du résultat global ; ces éléments ne font pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en 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.

2.2.19. 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 risques spécifiques liés au passif. L'effet de la désactualisation de la provision dû à la valeur temps est comptabilisé en résultat financier.

2.2.20. Produit des activités ordinaires

Selon la norme IAS 18 « Produit des activités ordinaires », le chiffre d'affaires associé à une prestation de services doit être comptabilisé en fonction du degré d'avancement de la transaction à la date de clôture, lorsque le résultat de cette transaction peut être estimé de façon fiable. Le résultat d'une transaction peut être estimé de façon fiable lorsqu'il aura été satisfait à l'ensemble des conditions suivantes :

- le montant des produits des activités ordinaires peut être évalué de façon fiable ;
- il est probable que les avantages économiques associés à la transaction iront à l'entité ;
- le degré d'avancement de la transaction à la date de clôture peut être évalué de façon fiable ; et
- les coûts encourus pour la transaction et les coûts pour achever la transaction peuvent être évalués de façon fiable.

2.2.21. Autres produits opérationnels courants

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 1^{er} 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.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée en « Autres produits opérationnels » au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles.

Cessions d'immobilisations

Les produits relatifs aux immobilisations cédées sur l'exercice sont comptabilisés en « Autres produits opérationnels ».

Subventions

La Société bénéficiait jusqu'à 2016 d'un emprunt sans intérêts qui lui a été octroyé par le Crédit Agricole. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi de prêts ne portant pas intérêt a été considéré comme une subvention. Cet avantage a été déterminé en appliquant un taux d'actualisation égal au taux des obligations assimilables du Trésor à 10 ans (OAT 10 ans).

Par ailleurs, 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.

2.2.22. Résultat financier

Produits financiers

Les produits financiers comprennent :

- la rubrique « 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 chaque arrêté à la juste valeur ;
- 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

2.2.23. Résultat opérationnel non courant

Le résultat opérationnel non courant est présenté séparément au compte de résultat. Cette rubrique n'est alimentée que dans le cas où un événement majeur intervenu pendant la période comptable est de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise. Il s'agit donc de produits ou charges en nombre très limité, inhabituels, anormaux, peu fréquents et de montant particulièrement significatif, que la Société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante.

Le résultat opérationnel non courant a exclusivement été mouvementé au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 par l'impact des frais de transaction liés à l'introduction en bourse, suite à l'application du traitement comptable décrit en note 2.2.24 *Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital*.

Les éléments de nature identique à ceux cités ci-dessus et qui ne répondraient pas aux caractéristiques énoncées ci-dessus sont classés dans le résultat opérationnel courant.

2.2.24. Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté en 2016 des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital ayant eu lieu au premier trimestre 2017. La part de ces frais déjà encourus sur les exercices, respectivement clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2015, a été comptabilisée dans les comptes comme suit :

- Les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital prévue en 2017 ont été portés à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances. Ces coûts seront déduits des capitaux propres une fois que l'augmentation de capital aura été réalisée.
- Les autres coûts de transaction marginaux qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital ont été passés en charges non courantes.
- Les coûts de transaction marginaux communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2017 ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre l'estimation du nombre d'actions nouvelles à émettre par rapport au nombre d'actions existantes.

2.3. Informations relatives à la gestion des risques financiers

2.3.1. Facteurs de 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, Livre 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.

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.

2.4. Notes relatives au bilan

2.4.1. Immobilisations incorporelles

En euros	1 ^{er} janvier 2016	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2016
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	2 132 089	9 568	-	-	2 141 657
Logiciels	1 212 059	16 494	(74)	61 850	1 290 329
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Immobilisations incorporelles brutes	3 344 148	26 062	(74)	61 850	3 431 986
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(498 775)	(164 376)	-	-	(663 152)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(470 310)	(225 298)	74	-	(695 534)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations	(969 086)	(389 674)	-	-	(1 358 686)
Immobilisations incorporelles nettes	2 375 063	(363 612)	-	61 850	2 073 300

En euros	1 ^{er} janvier 2015	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2015
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	2 037 167	54 922	-	40 000	2 132 089
Logiciels	808 826	358 233	-	45 000	1 212 059
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Immobilisations incorporelles brutes	2 845 993	413 155	-	85 000	3 344 148
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(337 119)	(161 655)	-	-	(498 775)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(302 314)	(167 996)	-	-	(470 310)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations	(639 433)	(329 651)	-	-	(969 085)
Immobilisations incorporelles nettes	2 206 560	83 504	-	85 000	2 375 064

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations incorporelles amortissables.

2.4.2. Immobilisations corporelles

En euros	1 ^{er} janvier 2016	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2016
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 462 930	-	(5 885)	-	3 457 045
Installations techniques, matériel et outillage	4 053 115	146 320	(1 451)	-	4 197 984
Autres immobilisations corporelles	795 091	52 956	-	27 034	875 081
Immobilisations corporelles en cours	88 884	2 600	-	(88 884)	2 600
Immobilisations corporelles brutes	8 572 020	201 876	(7 336)	(61 850)	8 704 710
Amortissements et dépréciations des constructions	(747 431)	(213 929)	1 575	-	(959 785)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(1 827 600)	(409 569)	452	-	(2 236 717)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(424 164)	(126 498)	-	-	(550 662)
Amortissements et dépréciations	(2 999 194)	(749 996)	2 027	-	(3 747 163)
Immobilisations corporelles nettes	5 572 826	(548 120)	(5 309)	(61 850)	4 957 547

En euros	1 ^{er} janvier 2015	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2015
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 389 696	32 227	-	41 007	3 462 930
Installations techniques, matériel et outillage	3 357 076	381 227	(2 763)	317 575	4 053 115
Autres immobilisations corporelles	782 601	12 490	-	-	795 091
Immobilisations corporelles en cours	402 576	129 890	-	(443 582)	88 884
Immobilisations corporelles brutes	8 103 949	555 834	(2 763)	(85 000)	8 572 020
Amortissements et dépréciations des constructions	(526 640)	(220 790)	-	-	(747 431)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(1 364 620)	(465 096)	2 115	-	(1 827 600)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(302 386)	(121 778)	-	-	(424 164)
Amortissements et dépréciations	(2 193 647)	(807 663)	2 115	-	(2 999 194)
Immobilisations corporelles nettes	5 910 303	(251 829)	(648)	(85 000)	5 572 826

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations corporelles.

2.4.3. Actifs disponibles à la vente

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Titres financiers remis en nantissement	149 001	145 398
Actifs détenus en vue de la vente	149 001	145 398

Ces actifs financiers correspondent à des OPCVM mis en nantissement suite à la souscription d'un emprunt d'un montant de 285 000 euros auprès du Crédit Agricole en avril 2015. La valorisation de ces actifs au 31 décembre 2016 s'élève à 149 001 euros.

2.4.4. Autres actifs non courants

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Produits à recevoir	-	23 475 098
Comptes à terme non courants	236 823	235 000
Autres actifs non courants	236 823	23 710 098

Produits à recevoir

La variation du poste entre le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2015 correspond principalement au règlement d'une partie du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (décrit en note 2.2.8 *Autres actifs non courants*) pour 17 426 200 euros, nuancé par l'impact de désactualisation du produit à recevoir pour 126 609 euros. Le solde du produit à recevoir d'un montant de 6 175 777 euros a été classé en *Autres actifs courants* au 31 décembre 2016, les dates de recouvrement étant prévues pour le premier semestre 2017.

Comptes à terme non courants

Les comptes à terme non courants correspondent :

- A un compte à terme de 136 659 euros nanti au profit du CIC-Lyonnaise de banque de manière concomitante à l'emprunt de 178 300 euros mis en place en mai 2015
- A un compte à terme à taux progressif d'un montant de 100 164 euros nanti au profit de la Société Générale de manière concomitante à l'emprunt de 254 000 euros souscrit en juillet 2015.

2.4.5.Stocks

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Stocks laboratoire	471 879	480 436
Total stocks	471 879	480 436

2.4.6.Clients et autres débiteurs

Clients

Le solde des créances clients à la clôture se décompose comme suit :

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Jusqu'à 3 mois	771 131	908 708
3 à 6 mois	-	-
6 à 12 mois	-	-
Au-delà de 12 mois	-	-
Créances clients	771 131	908 708

Les créances clients sont, pour la majorité, relatives à des revenus de partenariats de recherche. Le délai moyen de paiement est de 45 jours. Le montant des créances échues non dépréciées au 31 décembre 2016 s'élève à 45 euros.

Autres actifs courants

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Crédit Impôt Recherche (CIR)	4 172 163	3 482 565
Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE)	134 691	138 274
Impôt sur les bénéfices (IS)	(576 101)	(486 540)
Autres	-	4 170
Créances d'impôt	3 730 753	3 138 469
Charges constatées d'avance	1 587 766	849 555
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	932 433	563 911
Autres créances diverses	2 711 186	78 014
Autres créances	5 231 385	1 491 480
Autres actifs courants	6 175 777	-
Autres actifs courants	15 137 915	4 629 949

Les créances Etat, taxes sur le chiffre d'affaires sont relatives à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de la TVA demandé.

Les autres créances diverses comprennent principalement un produit à recevoir de 2 500 000 relatif à l'atteinte d'une étape scientifique dans le cadre du partenariat Abbvie (cf. Note 2.1.2) ayant été versé le 10 février 2017, et des acomptes payés aux fournisseurs pour 109 492 euros en 2016 (37 360 euros en 2015).

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des frais de maintenance informatique afférents à l'année suivante, des frais d'annuité de brevets liés à l'année suivante, et des cotisations d'assurance. Elles comprennent aussi les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital ayant eu lieu au premier trimestre 2017, cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*.

Les autres actifs courants correspondent au solde du produit à recevoir relatif à l'APA pour un montant de 6 175 777 euros, comme expliqué dans la note 2.4.4 *Autres actifs non courants*.

2.4.7. Trésorerie et équivalents de trésorerie

	31 décembre 2016	31 décembre 2015
OPCVM et certificats de dépôt	6 179 561	6 032 288
Autres équivalents de trésorerie	14 988 979	14 961 800
Liquidités	3 699 034	1 601 703
Trésorerie et équivalents de trésorerie	24 867 573	22 595 791
Découverts bancaires	(3 122)	(3 414)
Trésorerie nette	24 864 451	22 592 377

2.4.8. Capitaux propres

Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 100 300 euros.

Au 1^{er} janvier 2016, le capital était divisé en 100 300 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1 euro. Suite à la décision de l'Assemblée générale du 31 Mai, le nombre des actions a été multiplié par 100. Au 31 décembre 2016, le capital est divisé en 10 030 000 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro chacune tel que décrit en Note 2.1.2. *Faits marquants*.

Ce nombre s'entend hors « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE).

Le montant du capital social n'a pas évolué entre l'exercice clos le 31 décembre 2015 et l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Options de souscription d'actions

Les paiements fondés sur des actions concernent :

- des « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE) attribués aux salariés de la Société.
- des « Bons de Souscription d'Actions » (BSA) attribués à un prestataire de la Société, dont le prix de souscription a été fixé à 0,01 euro.

L'évolution au cours des exercices 2015 et 2016 des BSPCE et des BSA se présente comme suit :

Exercice 2016

Le nombre de BSA/BSPCE du tableau ci-dessous tient compte d'une multiplication par 100 suite à la décision de l'AG cf. note 2.1.2 faits marquants :

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 31 décembre 2015	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2016	Nombre d'actions potentiel
BSA - Plan 2015	28/05/15	0,67	150 000	-	-	-	150 000	150 000
BSPCE - Plan 2015	28/05/15	0,67	219 600	-	-	-	219 600	219 600
BSPCE - Plan 2013	25/12/13	0,585	855 700	-	-	20 200	835 500	835 500

Exercice 2015

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 31 décembre 2014	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2015	Nombre d'actions potentiel
BSA - Plan 2015	25/05/2015	67,00	-	1 500	-	-	1 500	1 500
BSPCE - Plan 2015	25/05/2015	67,00	-	2 196	-	-	2 196	2 196
BSPCE - Plan 2013	25/12/2013	58,50	9 027	-	-	470	8 557	8 557

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 38 809 euros en 2016 et à 67 460 euros en 2015.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2016, les BSPCE en cours sont au nombre de 1 055 100, la parité étant de 1 BSPCE pour 1 action ; 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 du plan de BSA

Au 31 décembre 2016, les BSA en cours sont au nombre de 150 000, la parité étant de 1 BSA pour 1 action. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0,67 euros, dont 0,66 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.

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.

Résultat de base par action et résultat 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 euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Résultat net	(7 045 045)	(8 823 324)
Nombre d'actions	10 030 000	10 030 000
Résultat de base par action	(0,70)	(0,88)
Résultat net retraité	(7 045 045)	(8 823 324)
Effet dilutif de l'exercice des bons de souscription	-	-
Résultat dilué par action	(0,70)	(0,88)

En application de la norme IAS 33, le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice 2015 a été ajusté rétrospectivement pour tenir compte du fractionnement d'actions réalisé au cours du premier 2016 tel que décrit dans la Note 2.1.2. *Faits marquants*.

Au 31 décembre 2016, les BSPCE et les BSA ne sont pas considérés comme dilutifs. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

2.4.9. Dettes financières

	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Emprunts bancaires	510 048	694 592
Autres emprunts et dettes assimilées	117 556	3 414
Intérêts courus sur emprunts	-	-
Total dettes financières	627 604	698 006
Effet sur le calcul des intérêts de l'utilisation du coût amorti	-	-
Effet de l'étalement des frais d'émission d'emprunt	-	-
Total valeur de remboursement des emprunts bancaires et dettes financières	627 604	698 006

Les variations de la période 2016 correspondent principalement à l'attribution d'avances remboursable à hauteur de 117 556 euros, suite à la signature d'un contrat avec la Coface, et à des remboursements d'emprunts pour 188 124 euros.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières est la suivante :

31 décembre 2016 (euros)	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	142 624	293 572	70 730	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3 122	117 556	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
Total dettes financières	145 746	411 128	70 730	-

31 décembre 2015 (euros)	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	190 598	287 082	216 911	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3 414	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
Total dettes financières	194 012	287 082	216 911	-

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme relative au prêt à taux zéro est déterminée selon les estimations de remboursement au 31 décembre 2016.

2.4.10. 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 prélevés par la même autorité fiscale. Le tableau ci-dessous indique les montants :

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Impôts différés actifs	194 604	156 874
Impôts différés passifs	(3 012 580)	(9 084 632)
Impôts différés passifs - net	(2 817 976)	(8 927 758)

La variation brute des impôts différés est exposée ci-après :

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
A l'ouverture	(8 927 758)	(15 592 182)
Produit / (charge) au compte de résultat	6 094 142	6 673 649
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	15 641	(9 225)
A la clôture	(2 817 976)	(8 927 758)

La variation des actifs et passifs d'impôt différé durant l'exercice, hors compensation à l'intérieur d'une même juridiction fiscale, est détaillée ci-après :

Actifs d'impôt différé (euros)	Avantages au personnel	Provisions	Autres	Total
Au 1^{er} janvier 2015	112 370	-	-	112 370
Produit / (charge) au compte de résultat	55 332	-	-	55 332
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(10 828)	-	-	(10 828)
Au 31 décembre 2015	156 874	-	-	156 874
Au 1^{er} janvier 2016	156 874	-	-	156 874
Produit / (charge) au compte de résultat	20 889	-	-	20 889
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	16 842	-	-	16 842
Au 31 décembre 2016	194 604	-	-	194 604

Les variations significatives d'impôts différés observées au bilan sur ces trois exercices correspondent principalement à la réduction de la différence temporaire liée au traitement IFRS du regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (cf. Note 2.1.2. *Faits marquants*) :

Passifs d'impôt différé (euros)	TOTAL
Au 1^{er} janvier 2015	(15 704 552)
Produit / (charge) au compte de résultat	6 618 317
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	1 603
Au 31 décembre 2015	(9 084 632)
Au 1^{er} janvier 2016	(9 084 632)
Produit / (charge) au compte de résultat	6 073 253
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(1 201)
Au 31 décembre 2016	(3 012 580)

2.4.11. Provisions

Une provision d'un montant de 346 408 euros a été comptabilisée dans les états financiers au 31 décembre 2016 relative à un risque fiscal portant sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015, comme décrit plus en détail en section 2.6.5 *Evénements postérieurs à la clôture*.

2.4.12. 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 2016	31 décembre 2015
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	1,36%	1,93%
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 euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	695 015	470 622
Juste valeur des actifs de couverture	-	-
Engagement	695 015	470 622

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2015, 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 euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Provision à l'ouverture de la période	(470 622)	(337 113)
Charge totale de la période	(164 245)	(165 994)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	(60 148)	32 485
Prestations de la période	-	-
Provision à la clôture	(695 015)	(470 622)

Détail de la charge comptabilisée

La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s'élève à 164 245 euros en 2016 et à 165 994 euros en 2015, et se décompose comme suit :

En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Coût des services rendus de l'exercice	155 162	160 926
Charge d'intérêts de l'exercice	9 083	5 068
Coût des services passés (Modification et réduction de régime)	-	-
Produit d'intérêts sur actif de couverture	-	-
Impact des liquidations de régime et autres	-	-
Acquisitions	-	-
Total	164 245	165 994

Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres

Les pertes actuarielles de 60 148 euros en 2016 et le gain actuariel de 32 485 euros en 2015 s'analysent de la façon suivante : En euros	31 décembre 2016	31 décembre 2015
Écarts démographiques	1 020	3 015
Écarts d'hypothèses	59 128	(35 500)
Total	60 148	(32 485)

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 baisse du taux d'actualisation en 2016 (de 1,93 % en 2015 à 1,36% en 2016) et à une hausse du taux d'actualisation en 2015 (de 1,49% en 2014 à 1,93% en 2015).

Analyse de sensibilité

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 4% sur le montant de l'engagement en 2016 et de 4,2% sur le montant de l'engagement en 2015.

31/12/2016	En euros
Dette actuarielle au 31/12/2016 à 1,11%	723 747
Dette actuarielle au 31/12/2016 à 1,36%	695 015
Dette actuarielle au 31/12/2016 à 1,61%	667 701

<u>31/12/2015</u>	<u>En euros</u>
Dettes actuarielles au 31/12/2015 à 1,68%	490 877
Dettes actuarielles au 31/12/2015 à 1,93%	470 622
Dettes actuarielles au 31/12/2015 à 2,18%	451 381

2.4.13. Fournisseurs et autres créanciers

<u>En euros</u>	<u>31 décembre 2016</u>	<u>31 décembre 2015</u>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 364 428	3 610 472
Autres dettes	4 091 049	3 941 580
Fournisseurs et autres créditeurs	8 455 477	7 552 052

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

<u>En euros</u>	<u>31 décembre 2016</u>	<u>31 décembre 2015</u>
A 30 jours	4 223 279	3 260 827
De 30 à 60 jours	141 148	349 645
> à 60 jours	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 364 428	3 610 472

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les fournisseurs et autres créanciers dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

2.4.14. Autres passifs courants

<u>En euros</u>	<u>31 décembre 2016</u>	<u>31 décembre 2015</u>
Dettes financières à court terme	145 746	194 012
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Personnel	1 126 602	1 070 639
Organismes sociaux	880 771	948 852
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	191 937	17 729
Autres dettes fiscales et sociales	165 850	159 758
Dettes sur immobilisations	-	10 250
Autres	47 453	23 296
Produits constatés d'avance	1 678 435	1 711 056
Autres dettes	4 091 049	3 941 580
Autres passifs courants	4 236 795	4 135 592

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.

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.

Au 31 décembre 2016, les produits constatés d'avance concernent principalement le *Master Research Services Agreement* conclu avec la société AbbVie pour un montant de 1 511 618 euros (cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*) et le contrat conclu avec Boehringer Ingelheim pour un montant de 166 667 euros. En 2015, les produits constatés d'avance concernent principalement le *Master Research Services Agreement* conclu avec la société AbbVie pour 1 504 104 euros au cours de l'exercice 2015, ainsi que 192 903 euros lié à la quote part de la subvention Eurostar perçue au 31 décembre 2015, mais dont les coûts correspondant n'ont pas été encourus sur la période.

2.4.15. Actifs et passifs financiers

Au 31 décembre 2016					
Actifs au bilan – En euros	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Actifs disponibles à la vente	Placement détenus jusqu'à son échéance	Total
Actifs disponibles à la vente	-	-	149 001	-	149 001
Autres actifs non courants	236 823	-	-	-	236 823
Clients et comptes rattachés	771 131	-	-	-	771 131
Autres créances	137 778	-	-	-	137 778
Autres actifs courants	6 175 777	-	-	-	6 175 777
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18 688 013	6 179 561	-	-	24 867 573
Total	26 009 522	6 179 561	149 001	-	32 338 084
Passifs financiers à la juste valeur par le résultat					
Passifs au bilan – En euros	Passifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total		
Dettes financières à long terme	-	481 858	481 858		
Dettes financières à court terme	-	145 746	145 746		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	4 364 428	4 364 428		
Autres dettes	-	47 453	47 453		
Total	-	5 039 485	5 039 485		

Au 31 décembre 2015

Actifs au bilan – En euros	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Actifs détenus en vue de la vente	Placement détenus jusqu'à son échéance	Total
Actifs détenus en vue de la vente	-	-	145 398	-	145 398
Autres actifs non courants	23 710 098	-	-	-	23 710 098
Clients et comptes rattachés	908 708	-	-	-	908 708
Autres créances	46 360	-	-	-	46 360
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 563 503	6 032 288	-	-	22 595 791
Total	41 228 668	6 032 288	145 398	-	47 406 354

Au 31 décembre 2015

Passifs au bilan – En euros	Passifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total
Dettes financières à long terme	-	503 933	503 933
Dettes financières à court terme	-	194 012	194 012
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	3 610 472	3 610 472
Autres dettes	-	33 546	33 546
Total	-	4 341 963	4 341 963

2.5. Notes relatives au compte de résultat

2.5.1. Produits opérationnels

En euros	2016	2015
Chiffre d'affaires	9 445 644	4 874 666
Produit des activités ordinaires	9 445 644	4 874 666
Subventions	732 626	302 920
Crédit d'impôt recherche	4 154 865	3 482 565
Autres crédits d'impôts	-	-
Autres	18 483	3 058
Autres produits opérationnels	4 905 974	3 788 543
Total produits	14 351 618	8 663 209

Le chiffre d'affaires est, pour la majorité, composé de revenus de partenariats de recherche avec AbbVie et de prestations de services. L'augmentation du chiffre d'affaires par rapport à l'exercice 2015 correspond notamment :

- au chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie pour un montant de 4 500 000 euros concernant l'atteinte de deux milestones tel que décrit en section 2.1.2 *Faits marquants* ;
- aux honoraires récurrents liés au MRSA à hauteur de 3 024 738 euros ;
- au chiffre d'affaires de 1 000 008 euros réalisés avec BI sur la période comme décrit en section 2.1.2 *Faits marquants* ;
- au chiffre d'affaires de 396 934 euros lié principalement à l'obtention en juillet 2016 d'un contrat avec Enyo concernant l'identification et l'optimisation de molécules dans le cadre d'un programme de recherche de médicaments anti-viraux. Le montant reconnu correspond à la quote-part réalisée sur l'exercice 2016 de la première phase du contrat, relative à l'élaboration d'une chimiothèque.

Au 31 décembre 2016, les subventions correspondent principalement à la subvention « Eurostar » via la Banque Publique d'Investissement pour un montant de 572 943 euros et à la subvention de l'Agence Nationale de la Recherche pour un programme de recherche en collaboration avec l'Institut Curie d'un montant de 159 683 euros. L'augmentation par rapport à l'exercice précédent s'explique notamment par l'obtention en 2016 d'une subvention « Eurostar » et une subvention de l'Agence Nationale de la Recherche relatives au projet de recherche YAP-TEAD sur le traitement des cancers du poumon et cancer du mésothélium.

Les autres crédits d'impôt n'intègrent pas le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE), comptabilisé en déduction des frais de personnel, conformément aux principes comptables du référentiel IFRS.

2.5.2.Charges opérationnelles

2016 (euros)	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Consommables	2 511 352	-	-	2 511 352
Energie et fluides	522 704	-	-	522 704
Brevets et veille scientifique	496 785	-	-	496 785
Etudes	8 754 675	-	-	8 754 675
Maintenance	1 043 168	-	-	1 043 168
Honoraires	23 682	50 557	580 253	654 492
Systèmes d'informations	753 929	-	55 628	809 557
Charges support (dont taxes)	-	-	542 906	542 906
Charges de personnel	6 522 013	340 460	1 726 589	8 589 063
Amortissements et provisions	1 238 468	-	247 610	1 486 079
Autres charges opérationnelles	277 910	100 563	611 231	989 704
Total charges opérationnelles	22 144 686	491 580	3 764 219	26 400 485

	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
2015 (euros)				
Consommables	2 447 618	-	-	2 447 618
Energie et fluides	603 351	-	-	603 351
Brevets et veille scientifique	276 440	-	-	276 440
Etudes	6 767 764	-	-	6 767 764
Maintenance	1 404 884	-	-	1 404 884
Honoraires	26 403	112 699	372 386	511 488
Systèmes d'informations	542 838	-	262 624	805 462
	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
2015 (euros)				
Charges support (dont taxes)	-	-	601 235	601 235
Charges de personnel	6 309 547	364 175	1 510 453	8 184 175
Amortissements et provisions	887 024	-	250 292	1 137 316
Autres charges opérationnelles	373 779	103 046	321 325	798 150
Total charges opérationnelles	19 639 649	579 920	3 318 315	23 537 883

2.5.3.Charges de personnel et effectifs

	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
2016 (euros)				
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 666 318	286 990	1 208 548	6 161 856
Charges sociales	1 819 291	47 664	500 973	2 367 927
CICE	(114 369)	-	(20 322)	(134 691)
CIPC	-	-	-	-
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	121 383	2 327	31 451	155 162
Paiement fondé sur des actions	29 391	3 479	5 939	38 809
Total charges de personnel	6 522 013	340 460	1 726 589	8 589 063

	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
2015 (euros)				
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 493 822	292 995	1 051 442	5 838 259
Charges sociales	1 751 109	65 923	438 772	2 255 804
CICE	(116 743)	(2 534)	(18 997)	(138 274)
CIPC	-	-	-	-
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	127 891	4 223	28 812	160 926
Paiement fondé sur des actions	53 468	3 568	10 424	67 460
Total charges de personnel	6 309 547	364 175	1 510 453	8 184 175

La Société employait 107 personnes au 31 décembre 2016 contre 109 personnes au 31 décembre 2015.

2.5.4.Charges et produits financiers

En euros	2016	2015
Revenus des équivalents de trésorerie	230 183	227 634
Gains de change	15 384	80 204
Autres produits financiers	150 718	4 495
Produits d'actualisation	126 609	304 830
Total produits financiers	522 895	617 162
Charge d'intérêts financiers	(7 548)	(6 061)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(2 217)	(41 406)
En euros	2016	2015
Pertes de change	(43 817)	(78 491)
Autres charges financières	-	-
Charges d'actualisation	(9 083)	(5 068)
Total charges financières	(62 665)	(131 026)
Résultat financier	460 230	486 136

Les produits d'actualisation sont relatifs au produit à recevoir décrit en Note 2.1.2 *Faits marquants*.

2.5.5.Charge d'impôt

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

En euros	2016	2015
Résultat avant impôts	(12 558 675)	(15 023 768)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	4 186 225	5 007 422
Intérêts non déductibles	-	-
Crédits d'impôts	1 431 322	1 208 336
CVAE	-	8 889
Différences liées au taux d'imposition	23 470	-
Différences permanentes	(114 451)	(2 219)
Autres différences	(12 936)	(21 988)
Impôt effectivement constaté	5 513 631	6 200 441
<i>Dont : - impôt courant</i>	(580 511)	(473 209)
<i>- impôt différé</i>	6 094 142	6 673 649
Taux d'impôt effectif	43,90%	41,27%

Les crédits d'impôts incluent notamment le Crédit d'Impôt Recherche (CIR), et le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE), produits non imposables, comptabilisés respectivement en autres produits opérationnels (cf. note 2.5.1) et en réduction des charges de personnel (cf. note 2.5.3).

Le taux d'impôt effectif tel qu'il apparaît ci-dessus est supérieur au taux théorique. Le résultat avant impôts étant une perte, cela signifie que la Société bénéficie d'un « produit d'impôt » réel supérieur au « produit d'impôt » théorique. Cette différence est principalement liée à l'effet d'impôt issu des crédits dont bénéficie la Société (majoritairement le CIR).

2.6. Autres informations financières

2.6.1. 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 réalisés sont localisés en France

2.6.2. Actifs et passifs éventuels

Néant.

2.6.3. Engagements hors bilan

Engagements donnés

Nantissements de titres financiers

Dans le cadre de la conclusion de trois emprunts bancaires au cours de l'année 2015, et la conclusion de deux lignes de découvert autorisé en 2016, cinq déclarations de nantissement de compte de titres ont été signées par la Société :

Emprunts bancaires

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 285 K€ à taux d'intérêt fixe de 1,32 % et à remboursement constant sur 60 mois le 23 avril 2015 auprès du Crédit Agricole, des titres financiers ont été remis en nantissement. Ces titres sont des OPCVM d'une valeur de 150 K€ à la date de la déclaration de nantissement.
- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 178 K€ 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 K€ au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement.
- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 254 K€ 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 K€ au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.

Lignes de crédit

- La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 K€ auprès du Crédit Agricole, à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Dans le cadre de la renégociation de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti un compte à terme hauteur de 500 K€ au 4 mars 2016, date de la déclaration de nantissement.
- la Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 K€ auprès de la Société Générale, à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Dans le cadre de la conclusion de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti un compte à terme à hauteur de 2 000 K€ au 24 février 2016, date de la déclaration de nantissement.

Engagements reçus

Ligne de découvert autorisé n°1

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 000 euros auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêts est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Ligne de découvert autorisé n°2

Suite à la renégociation en mars 2016 de sa ligne de découvert autorisé, auprès du Crédit Agricole (se référer au paragraphe 10.1.2), la Société dispose désormais d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 000 euros, sous la forme d'un billet à ordre à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

Ligne de découvert autorisé n°3

La Société a obtenu en février 2016 auprès de la Société Générale, une nouvelle ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 000 euros, à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

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 Novolyse, des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015, moyennant le versement d'un loyer mensuel de 3 820 euros la première année, 4 120 euros la deuxième année et 4 200 euros la troisième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 98 940 euros au 31 décembre 2016.

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, moyennant le versement d'un loyer annuel de 93 830 euros. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 187 660 euros au 31 décembre 2016.

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, moyennant le versement d'un loyer annuel de 16 956 euros la première année et 17 292 euros la deuxième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 21 531 euros au 31 décembre 2016.

2.6.4. Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux dirigeants de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros) :

En euros	2016	2015
Salaires et traitements	560 731	528 212
Avantages en nature	39 574	41 702
Charges sur engagement de retraites	22 382	16 812
Paiements fondés sur des actions	-	-
Total net	622 687	586 726

2.6.5. Événements postérieurs à la clôture

Introduction en bourse de la Société

L'introduction en bourse de la Société sur Euronext Paris au premier semestre 2017 a été réalisée dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert (« OPO ») et d'un Placement Global, permettant à la Société de lever environ 48 M€ par voie d'augmentation de capital (après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 6,7%). Ce montant pourra être porté à environ 50,4 M€ en cas d'exercice intégral de l'option de surallocation.

Le début des négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris est intervenu le 15 février 2017.

Contrôle fiscal – Crédit Impôt Recherche

Dans le cadre du contrôle fiscal évoqué en note 2.1.2 Faits *marquants*, la Société a reçu en février 2017 un rapport d'expertise de la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT) présentant les résultats de l'analyse menée sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Le document reçu par la Société n'est pas une proposition de rectification et n'indique donc aucun montant potentiel de redressement. La synthèse du rapport d'expertise remet en cause l'éligibilité de certaines natures de dépenses de sous-traitance. Suivant la réception de ce rapport, la Société prépare une réponse à la DRRT. La Société estime toutefois qu'une sortie de ressources liée à une obligation actuelle à la date de clôture 31 décembre 2016 est probable. La Société a estimé le montant de l'obligation à 346 408 euros et en conséquence, a comptabilisé une provision pour ce montant dans les états financiers au 31 décembre 2016.

Ce montant correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de cette obligation à la date d'approbation des comptes par le management de la Société.

Obtention brevet US IVA 336

Inventiva a obtenu en février 2017 un brevet aux Etats-Unis protégeant l'utilisation d'IVA336 pour le traitement de la MPS VI. Un brevet visant à protéger la même indication thérapeutique a déjà été approuvée en Europe et des demandes similaires sont en cours d'examen dans une vingtaine d'autres pays. Tous ces brevets expireront en octobre 2034. Dans certains pays (notamment Europe, Etats-Unis, Japon) la durée de vie des brevets pourrait être prolongée de cinq ans au maximum pour compenser, le cas échéant, le temps nécessaire pour réaliser les essais cliniques et obtenir une autorisation de mise sur le marché d'IVA336.

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

La Société n'a pas établi d'informations financières pro forma pour les exercices présentés ou incorporés par référence dans ce document.

20.3 ETATS FINANCIERS EN NORMES FRANCAISES

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon les principes comptables français sont présentés, avec le rapport des commissaires aux comptes correspondant, en 26.3 « Informations financières en normes françaises » du présent document de référence.

20.4 VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Exercice clos le 31 décembre 2016

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 2016 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 ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2016, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Paris La Défense, le 21 avril 2017

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud

Associé

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2016.

20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES

Le chiffre d'affaires des trois premiers mois de 2017 s'élève à 1,5 million d'euros, contre 1,0 million d'euros enregistrés au 31 mars 2016, en croissance de 50% du fait principalement des revenus du partenariat avec Boehringer Ingelheim signé au mois de mai 2016, complétés de revenus d'autres prestations de services.

Au 31 mars 2017, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la société s'élevaient à 68 millions d'euros, contre 24,8 millions d'euros au 31 décembre 2016. La position de trésorerie s'est nettement renforcée notamment grâce à l'intégration de la levée de fonds de 48,5 millions d'euros réalisée par Inventiva à l'occasion de son introduction sur le marché réglementé d'Euronext à Paris le 15 février 2017.

Les flux nets de trésorerie consommés par l'activité se sont élevés à 2,6 millions d'euros pour le trimestre, contre 5,7 millions d'euros au premier trimestre 2016. Cette variation de 3,1 millions d'euros est notamment due à l'augmentation des encaissements liés aux revenus, en particulier le troisième paiement d'étape reçu d'AbbVie et la contribution du partenariat avec Boehringer Ingelheim, ainsi qu'à la gestion rigoureuse de la trésorerie.

Au cours de ce premier trimestre, Inventiva a obtenu un brevet aux États-Unis protégeant l'utilisation d'IVA336 pour le traitement de la MPS VI. Après la délivrance de ce brevet dans 30 pays européens, l'exclusivité d'exploitation d'IVA336 sur tous ses marchés clés est ainsi assurée pour Inventiva jusqu'en octobre 2034. Inventiva vient par ailleurs d'annoncer une étape importante dans le développement d'IVA337 pour le traitement de la sclérodémie systémique, avec le recrutement du 100ème patient dans son étude de Phase IIb FASST.

Pour 2017, la stratégie d'Inventiva reste essentiellement focalisée sur le développement clinique de ses candidats médicaments. IVA337 est actuellement en phase IIb d'étude clinique pour le traitement de la NASH et de la sclérodémie systémique, et une phase I/II d'IVA336 pour le traitement de la MPS VI est en cours de préparation. La société continue aussi à développer son portefeuille préclinique, notamment le programme Yap-Tead.

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

Il est proposé à l'Assemblée Générale du 29 mai 2017 d'affecter la totalité du bénéfice net comptable 2016 au report à nouveau (voir les résolutions proposées à l'AG du 29 mai 2017 reproduites en 26.5 du présent document de référence).

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. Par ailleurs, les engagements de la Société au titre de l'APA limitent, sous réserve de certaines exceptions, sa capacité de distribuer des dividendes et ce jusqu'à la fin des versements trimestriels complémentaires par Abbott devant intervenir en avril 2017.

20.8 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

En dehors des éléments présentés en 4.6 « *Faits exceptionnels et litiges* », 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.

20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Voir note 2.6.5 *Evénements postérieurs à la clôture* de la section 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de référence.

21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Capital social souscrit et capital social autorisé mais non émis

A la date du présent document de référence, le capital social de la Société s'élève à 164 444,77 euros divisé en 16 444 477 actions ordinaires, de 0,01 euros de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées en tenant compte de la division du nominal par 100 décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016.

Aux termes du Contrat de Garantie établi lors de l'introduction en bourse, la Société s'est engagée, envers les Chefs de File et Teneurs de Livre, pendant une période expirant 180 jours calendaires après le 16 février 2017, à ne pas, sauf accord préalable écrit des Chefs de File et Teneurs de Livre :

(a) (i) procéder ou s'engager à procéder à toute émission, offre, prêt, gage, nantissement, promesse de cession ou cession, directe ou indirecte, d'actions ou d'autres titres de capital de la Société ou d'instruments financiers donnant accès, directement ou indirectement, immédiatement ou à terme, de quelque manière que ce soit, au capital de la Société (les « Titres de Capital »), (ii) conclure une opération ayant un effet économique équivalent et (iii) procéder à l'annonce d'une des opérations mentionnées au (i) et (ii) ci-avant, étant précisé que sont exclus du champ d'application de la présente restriction (a) (1) les Actions Offertes dans le cadre de l'introduction en bourse; (2) les Actions cédées dans le cadre d'un contrat de liquidité ; (3) l'émission de titres susceptibles d'être émis, offerts ou cédés aux salariés ou mandataires sociaux de la Société dans le cadre d'options de souscription ou d'achat d'actions, de BSPCE ou d'actions gratuites ou de tous autres plans ou mécanismes d'intéressement en Actions de la Société qui seraient attribués à des salariés ou dirigeants de la Société sur le fondement d'autorisations adoptées par l'assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 30 septembre 2016 ; (4) l'émission d'actions nouvelles de la Société à la suite de l'exercice des BSA par la société ISLS Consulting et/ou des BSPCE ; et (5) l'émission d'instruments financiers donnant accès au capital permettant l'émission d'actions nouvelles de la Société dans la limite de 3% du capital de la Société à la date de conclusion du Contrat de Garantie;

(b) conclure ou s'engager à conclure tout contrat de swap ou autre instrument financier transférant à un tiers, en tout ou partie, les effets économiques de la propriété de Titres de Capital, que ces opérations donnent lieu à un règlement par remise de Titres de Capital ou d'autres titres, ou qu'elles donnent lieu à un règlement en numéraire ou autrement ;

(c) formuler publiquement l'intention de procéder à une ou plusieurs des opérations énumérées ci-dessus (à l'exception des opérations exclues du champ d'application du (a) ci-dessus) ;

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

Dans le cadre de la septième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2016, 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 sous condition suspensive de la fixation du prix d'introduction en Bourse 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'Autorité des marchés financiers (AMF), de la réglementation européenne applicable aux abus de marché et aux pratiques de marché admises par l'AMF.

A 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 du contrat de liquidité décrit ci-après.

La Société et l'établissement bancaire dûment agréé Oddo & Cie ont signé le 16 mars 2017 un contrat de liquidité entrant en vigueur à sa date de signature pour une durée de trois mois qui, sauf préavis de décision contraire, sera tacitement reconduit pour des durées successives de douze mois. Ce contrat a pour objet de définir les conditions dans lesquelles, sans entraver le fonctionnement régulier du marché ou induire autrui en erreur, la Société donne mandat à Oddo & Cie pour intervenir pour son compte sur le Marché en vue de

favoriser la liquidité des transactions et la régularité de la cotation des titres ainsi que d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché. Pour permettre à Oddo & Cie de réaliser les interventions prévues audit contrat, la Société porte au crédit du compte de liquidité la somme de 400 K€.

Par décision du Conseil d'administration du 22 mars 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.

Ce contrat a été établi 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'Autorité des marchés financiers 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 précitée du 21 mars 2011.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

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

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions (BSA)

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.

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 mixte du 31 mai 2016, chaque BSA 2013-1 donne 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 de valeur nominale de 0,01 euros.

Les engagements de conservation pris par ISLS Consulting sont présentés au 18.2.

21.1.4.2 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 émettre 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. 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 mixte du 31 mai 2016, chaque BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 donne 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 euros, au prix de 67 euros.

Depuis cette date des salariés ont quitté l'entreprise et 221 BSPCE ne sont donc plus exerçables car devenus caducs. Au 27 mars 2017, le nombre d'instruments donnant accès au capital attribués et en circulation s'en est donc trouvé consécutivement diminué de 221 unités (représentant 22.100 actions), portant son nombre à 1 203 200.

Dans la période du 20 au 27 mars 2017, les salariés de la Société ont pu exercer 5 579 BSPCE et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence. La société ISLS Consulting a également exercé 1 500 BSA et 150 000 actions nouvelles ont été émises en conséquence. Au 27 mars 2017, le nombre d'instruments donnant accès au capital attribués et en circulation s'en est trouvé consécutivement diminué et s'élève à 495 300. En conséquence, s'il était procédé à leur exercice intégral à la date du présent document de référence, 495 300 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros seraient émises, représentant une dilution maximale de 2,92% sur une base pleinement diluée.

Les engagements de conservation pris par certains détenteurs de BSPCE sont présentés au 18.2.

21.1.4.3 Actions attribuées gratuitement

Les conditions d'attribution des actions gratuites ont été décidées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 22 mars et 18 avril 2017 et sont exposées ci-après, étant précisé qu'aucun des intéressés ne détient plus de 10% du capital social et qu'aucune attribution n'aura pour effet de faire détenir à l'un des intéressés plus de 10% du capital social :

1. Attribution gratuite de 92 300 actions (AGA 2017-1) à neuf (9) salariés qui n'avaient jamais bénéficié de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

L'attribution gratuite des actions (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** »), 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 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 un centime d'euro (0,01 €).

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

2. Attribution gratuite de 70 000 actions (AGA 2017-2) à six (6) salariés

L'attribution gratuite des actions (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** »), 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 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 un centime d'euro (0,01 €).

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

21.1.4.4 Synthèse des instruments dilutifs

Ainsi, à la date du présent document de référence, 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 657 600 actions, soit une dilution maximale de 3,85% sur une base pleinement diluée.

Type de titres	BCE 2013-1 (2013)	BCE 2013-1 (2015)	BSA 2013-1 (2015)	AGA 2017-1 (2017)	AGA 2017-2 (2017)	TOTAL
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	ISLS Consulting	Salariés	Salariés	
Date de l'Assemblée générale	25 novembre 2013	25 novembre 2013	25 novembre 2013	30 septembre 2016	30 septembre 2016	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/5/2016	13 décembre 2013	25 mai 2015	25 mai 2015	22 mars et 18 avril 2017	22 mars et 18 avril 2017	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire					
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013			162 300		177 313
Nombre total attribué	9 027	2 196	1 500	92 300	70 000	175 023
Prix d'exercice du bon	58,50 euros	67 euros	67 euros	N/A	N/A	
Date limite d'exercice/Date d'émission des AGA	31 décembre 2023	31 décembre 2023	31 décembre 2023	18 avril 2019	18 avril 2018	
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 BSA 2013-1 pour 100 actions	1 AGA 2017-1 pour 1 action	1 AGA 2017-2 pour 1 action	
Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document de référence	52,5% des BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 sont vestés depuis le 31 décembre 2016, soit 4 756 ⁽¹⁾	40,90% des BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 sont vestés depuis le 31 décembre 2016, soit 899 ⁽¹⁾	Totalité	0	0	5 579
Conditions générales d'exercice	Note ⁽²⁾	Note ⁽²⁾	Note ⁽³⁾	Note ⁽⁴⁾	Note ⁽⁴⁾	
Nombre d'actions souscrites	468 000	89 900	150 000	0	0	707 900
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	648	43	0	0	0	691
Nombre de bons restants	3 699	1 254	0	N/A	N/A	4 953
Nombre d'actions pouvant être souscrites	369 900 (post division)	125 400 (post division)	0	92 300	70 000	657 600 (post division)

(1) 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 22,9%, 18,8%, 18,8% et 14,6% sur quatre ans et 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.

- (2) 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) dans les dix (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 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, et de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché, réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère ou (iii) en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, 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 aux titulaires de BCE 2013-1 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.

- (3) Sous réserve des cas de caducité, les BSA 2013-1 pourront être exercés à l'initiative du titulaire (i) en une seule fois en cas de conclusion d'un protocole d'accord par un 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) dans les dix (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 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, et de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché, réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère ou (iii) en une ou plusieurs fois en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, 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 au titulaire de BSA 2013-1 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, le titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

- (4) Se référer à la section 21.1.4.3 « Actions attribuées gratuitement » du présent document de référence

21.1.4.5 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré

Néant.

21.1.5 Capital autorisé

Les résolutions d'émission qui ont été approuvées par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 statuant à titre extraordinaire (sous condition suspensive de l'introduction en bourse à l'exception des 10^{ème} et 14^{ème} résolutions) sont synthétisées ci-dessous :

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 30 septembre 2016 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 30 septembre 2016</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Neuvième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 150.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros	Augmentation de capital : 150.000 euros Titres de créance donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros	
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	Dixième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 150.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		Se référer au (1) et (1)bis ci-dessous
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, sous condition suspensive de la	Onzième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 100.000 euros et dans la limite de 20% du capital social par an Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		Se référer au (1)bis ci-dessous

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 30 septembre 2016 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 30 septembre 2016</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>
Fixation du Prix d'Introduction en Bourse					
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Douzième résolution	26 mois			Se référer au (2) ci-dessous
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse ⁹²	Treizième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 100.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		Se référer au (3) ci-dessous
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,	Quatorzième résolution	26 mois	15% de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale

⁹² Les catégories de personnes sont : (i) des personnes physiques ou morales (en ce compris des sociétés industrielles ou commerciales), trusts ou fonds d'investissement, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou technologique ; ou (ii) des prestataires de services d'investissements français ou étrangers ou tout établissement étranger ayant un statut équivalent, susceptibles de garantir la réalisation d'une telle opération et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis ; ou (iii) des sociétés, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, œuvrant dans le domaine pharmaceutique, cosmétique ou chimique ou de la recherche dans ces domaines. Il est précisé que, par délibération du Conseil d'administration en date du 11 janvier 2017, cette résolution ne sera utilisée que dans le cadre d'une offre destinée à être placée auprès d'une ou plusieurs personnes appartenant aux catégories décrites aux (i) et (iii) ci-dessus et que concernant la catégorie visée au (iii) ci-dessus, celle-ci s'entend des entités exerçant à titre habituel dans les domaines qui y sont visés.

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 30 septembre 2016 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 30 septembre 2016</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>
d'augmenter le nombre de titres à émettre					
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Quinzième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 100.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Seizième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 30.000 euros et 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 30.000.000 euros		
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou certains mandataires sociaux, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Dix-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	Augmentation de capital : 150.000 euros	
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de consentir des options de souscription	Dix-huitième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date		Se référer au (4) ci-dessous

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 30 septembre 2016 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 30 septembre 2016</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse			de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration		
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Dix-neuvième résolution	18 mois	300.000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 3.000 euros		Se référer au (5) ci-dessous
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, sous condition suspensive de la Fixation du Prix d'Introduction en Bourse	Vingtième résolution	18 mois	300.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise Augmentation de capital : 3.000 euros		Se référer au (6) ci-dessous
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes, sous condition suspensive de la Fixation du	Vingt-deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 20.000 euros	Augmentation de capital : 150.000 euros	

Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 30 septembre 2016 sont résumées ci-dessous :	Résolution	Durée de validité à compter du 30 septembre 2016	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission
Prix d'Introduction en Bourse					

- (1) *Au cas où une augmentation de capital serait réalisée dans le cadre de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de Euronext à Paris, le prix d'émission des actions à émettre dans le cadre de la présente résolution sera égal au prix d'émission qui sera fixé par le Conseil d'Administration conformément aux pratiques de marché habituelles dans le cadre d'un placement global, et qui résultera de la confrontation de l'offre des titres et des demandes émises par les investisseurs dans le cadre de la procédure dite de « construction d'un livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels.*
- (1)bis *Pour toute émission décidée postérieurement à la première cotation des actions de la Société sur le marché de Euronext à Paris, le prix d'émission sera déterminé comme suit : (i) que 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) que 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'AGM du 30 septembre 2016 a délégué au conseil d'Administration sa compétence à effet de fixer librement le prix d'émission des titres à la condition que le prix d'émission ne peut être inférieur, au choix du Conseil d'Administration, (a) au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext à Paris, pondéré par les volumes lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix de l'émission ou (b) au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext Paris, pondéré par les volumes arrêté en cours de séance au moment où le prix d'émission est fixé, dans les deux cas, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20% ;*
- (3) *Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre dans le cadre de la présente résolution sera fixé par le Conseil d'Administration, conformément aux dispositions des articles L.225-138-II et R.225-114 du Code de commerce et devra être au moins égal (a) au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext à Paris, pondéré par les volumes lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix de l'émission ou (b) au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext Paris, pondéré par les volumes arrêté en cours de séance au moment où le prix d'émission est fixé, dans les deux cas, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20%, et 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 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 cotés 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 7ème résolution soumise à la présente Assemblée au titre de l'article L.225-209 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement.*
- (5) *Le prix d'émission d'un BSA 2016 sera déterminé par le Conseil d'Administration au jour de l'émission dudit BSA 2016 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 2016, correspondant à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2016 par le Conseil aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs ;*
- (6) *Le prix de souscription est déterminé par le Conseil d'Administration à la date d'attribution des BSPCE 2016 et, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou sur un système multilatéral de négociation organisé de l'Union européenne 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 2016 par le Conseil ; (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 2016 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 2016 ; étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE 2016, 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 ;*

Les résolutions d'émission proposées à l'AG du 29 mai 2017 sont reproduites en 26.5 du présent document de référence.

21.1.6 Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua

Les Actionnaires Fondateurs, Frédéric Cren et Pierre Broqua, ont accepté de consentir, aux termes de contrats d'option d'achat (call option agreements) (les « **Contrats d'Option** »), l'un conclu avec BVF Partners L.P. et l'autre avec Perceptive Advisors (les « **Bénéficiaires** »), une option d'achat portant sur des Actions Existantes (les « **Options d'Achat** »).

Modalités des Options d'Achat

Selon les termes des Options d'Achat, les Bénéficiaires ont 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 aux Bénéficiaires, un nombre maximum d'actions égal au rapport entre (i) un montant de, respectivement, 15 millions d'euros s'agissant de BVF Partners L.P. et 2 millions d'euros s'agissant de Perceptive Advisors et (ii) le prix d'introduction en bourse de 8,5 euros (« **Prix de l'Offre** »). Les Options d'Achat sont exerçables au Prix de l'Offre, en une ou plusieurs fois, en tout ou partie et à tout moment pendant une période de 2 ans à compter de la date de règlement-livraison de l'introduction en bourse, soit le 16 février 2017.

Les Actionnaires Fondateurs se sont engagés, conjointement et sans solidarité entre eux, à détenir jusqu'au terme des Options d'Achat, un nombre minimum d'actions équivalent au nombre d'actions soumis aux Options d'Achat. Les Bénéficiaires ne sont pas soumis à un engagement de conservation des titres acquis dans le cadre des Options d'Achat. Les Actionnaires Fondateurs se sont chacun engagés à l'égard de BVF, à ne pas consentir à des tiers ayant conclu un engagement de souscription, une option d'achat similaire à l'Option d'Achat pour un montant supérieur à 2 millions d'euros pendant toute la durée des Contrats d'Option. 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 des 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.

A la date du présent document de référence, aucune de ces options n'a été exercée.

21.1.7 Historique du capital social

21.1.7.1 Evolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices

Le montant du capital social de la Société de 100.300 euros n'a pas été modifié au cours des exercices clos les 31 décembre 2014, 2015 et 2016.

Le 14 février 2017 le Conseil d'Administration de la Société a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 aux termes de sa dixième résolution (relative notamment à l'émission d'actions ordinaires nouvelles par offre au public dans le cadre de l'introduction en bourse des actions de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription), 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 5 512,40 euros, majoré d'une prime globale de 47 979 027,60 euros (avant imputation des frais d'augmentation de capital). En conséquence le capital social est ainsi porté à compter du 14 février 2017 de 100 300 euros à 156 812,40 euros. Les actions nouvelles étant complètement assimilées aux actions ordinaires anciennes le nombre d'actions libérées est ainsi porté à compter du 14 février 2017 à 15 681 240.

Le 16 mars 2017, le Conseil d'Administration de la Société 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. Conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, le prix d'émission des 55.337 Actions Nouvelles Supplémentaires de valeur nominale unitaire de 0,01 Euro s'est

établi à 8,50 Euros (soit avec une prime d'émission de 8,49 Euros par action ordinaire) représentant un montant total brut de souscription de 470 364,50 Euros (dont 469 811,13 Euros au titre de la prime d'émission globale). En conséquence le capital social est ainsi porté à compter du 16 mars 2017 de 156 812,40 Euros (composé de 15 681 240 actions ordinaires de 0,01 Euro de valeur nominale unitaire) à 157 365,77 Euros arrondi selon les règles d'arrondis usuelles en la matière à Euros (composé de 15 736 577 actions ordinaires de 0,01 Euro de valeur nominale unitaire).

Dans la période du 20 au 27 mars 2017, les salariés de la Société ont pu exercer un certain nombre de BSPCE et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence. La société ISLS Consulting titulaire de 150 000 BSA les a également exercés durant cette période et 150 000 nouvelles actions ont été également créés. A la fin du mois de mars 2017 le nombre d'actions en circulation s'en est donc trouvé augmenté de 707 900 unités, portant le nombre total à 16 444 477 actions. Cette augmentation de capital a été constatée par le Conseil d'Administration le 18 avril 2017.

21.1.7.2 Répartition du capital et des droits de vote de la Société

Se référer au tableau figurant à la section 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du présent document de référence.

21.1.8 Nantissements, garanties et sûretés

Néant

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

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.

21.2.1 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.

21.2.2 Dispositions des statuts de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (articles 15, 16, 17, 18 et 19 des statuts)

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

21.2.2.1 Conseil d'Administration

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. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

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. Il 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. Il 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 désigner, 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 L228-40 et suivants du Code de commerce, ainsi que toutes valeurs mobilières représentatives d'un droit de créance visées à l'article L228-36-A du Code de commerce et toutes valeurs mobilières

21.2.2.2 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. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

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.

21.2.3 Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 10 et 14 des statuts)

21.2.3.1 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.

21.2.3.2 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.

21.2.3.3 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.

21.2.3.4 Délai de prescription des dividendes

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 (article L1126-1 du Code général de la propriété des personnes publiques).

21.2.3.5 Droit préférentiel de souscription

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

21.2.3.6 Limitation de droits de vote

Néant.

21.2.4 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.

21.2.5 Assemblées générales des actionnaires

21.2.5.1 Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)

Cette section fait partie intégrante du 26.1 « Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise et sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ».

Convocation (article 25 des statuts)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par les Commissaires 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 indiqué 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.

21.2.5.2 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.

21.2.6 Stipulations qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de stipulations permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 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 réglementaires 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.

21.2.8 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.

21.2.9 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.

22. CONTRATS IMPORTANTS

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

22.1 CONTRAT D'ACHAT D'ACTIFS (*ASSET PURCHASE AGREEMENT*) AVEC ABBOTT

Le 27 août 2012, dans le cadre du démarrage opérationnel de son activité, la Société et deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S. (ci-après « **Abbott** ») ont conclu un contrat d'achat d'actifs (l'« **APA** »).

Aux termes de ce contrat, la Société s'est engagée auprès d'Abbott à acquérir certains de ses actifs, notamment le site industriel situé à Daix pour un montant de 3,5 millions d'euros, une chimiothèque de molécules et des immobilisations corporelles pour un montant de 4,1 millions d'euros et des brevets pour 1 euro.

En contrepartie, Abbott s'est engagé à payer à la Société (a) à la date de conclusion du contrat un versement exceptionnel d'un montant de 8,4 millions d'euros afin de couvrir le prix d'acquisition des actifs précités et (b) sur une période de cinq années des versements trimestriels complémentaires pour un montant total de 96 millions d'euros dont le dernier versement est intervenu en avril 2017. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société sous les conditions (i) du maintien sur le site de Daix d'activités pharmaceutiques et d'activité de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société, (ii) de l'utilisation des versements trimestriels exclusivement pour le financement d'activités pharmaceutiques et d'activité de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (iii) du maintien de certains salariés d'Abbott pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA.

A la date du présent document de référence, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 96 millions d'euros conformément aux termes de l'APA, soit 100% du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires évoqués ci-dessus.

22.2 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, 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.

En contrepartie de la fourniture de prestations de services par la Société en application du contrat cadre et des différentes demandes de prestations ad hoc (ensemble, le « **Partenariat AbbVie** »), AbbVie s'est engagé 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.

Le Partenariat AbbVie a un terme fixé à 5 ans pouvant faire l'objet d'une extension par accord écrit des parties. AbbVie est en droit de résilier le Partenariat AbbVie en cas d'inexécution grave par la Société d'une de ses obligations. La résiliation prendra effet à l'issue d'un préavis de 60 jours à moins que la Société n'ait pu remédier à une telle inexécution. Par ailleurs, AbbVie est en droit de résilier chaque demande de prestation ad hoc ou de réduire leur portée, sans motif, sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours. La résiliation d'une demande de prestation ad hoc ne pourra entraîner la fin d'une autre demande de prestation ad hoc ou du Partenariat AbbVie qui resteront en vigueur et de plein effet.

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 conclus diverses demandes de prestations portant sur deux programmes de recherche : le projet RORy pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. 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. Ces paiements complémentaires devront être payés par AbbVie à la Société même en cas de résiliation de ladite demande de prestation ou du Partenariat AbbVie si AbbVie décide de poursuivre le développement de produits issus du projet RORγ. A ce titre un premier paiement d'étape d'un million d'euros a déjà été versé à la Société en décembre 2015, et un second paiement d'étape de deux millions d'euros a été versé par la Société en avril 2016 et un troisième paiement d'étape de deux millions cinq cent mille euros a déjà été reçu par la Société en janvier 2017.

22.3 PARTENARIAT DE RECHERCHE, DE DECOUVERTE ET DE LICENCE AVEC BOEHRINGER INGELHEIM (« BI »)

Le 31 mai 2016, la Société a conclu, avec une prise d'effet au 2 mai 2016, un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement avec BI. 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 un déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques.

Selon les termes de ce partenariat, Inventiva et BI conduiront un programme de recherche incluant une première phase de validation de la cible, une seconde phase de détermination du mécanisme souhaité de modulation de la cible et une troisième phase de découverte de médicaments. Les ressources mises par les parties dans le projet sont partagées, BI et la société mettant et finançant chacun de leur côté un nombre défini de chercheurs consacrés au projet. Ces activités de recherche seront supervisées par un comité de pilotage conjoint entre la Société et BI, ce dernier étant le seul responsable de la phase de développement préclinique et clinique du ou des candidats médicaments ainsi que de leurs phases de commercialisation.

La durée initiale du programme de recherche est de 72 mois et pourra être prolongée unilatéralement et de façon discrétionnaire par BI pour 3 périodes additionnelles de six mois. Le partenariat pourra être résilié par chacune des parties en cas de manquement par l'autre partie à l'une ou plusieurs de ses obligations sous réserve du respect d'un préavis de 60 jours et à moins que la partie défaillante n'ait remédié de manière satisfaisante au manquement.

L'ensemble des droits de propriété intellectuelle développés dans le cadre du programme de recherche conjoint seront la propriété conjointe, à parts égales et indivises, de la Société et de BI. Sous condition de l'atteinte de certains objectifs prévus en application du partenariat, la Société devra octroyer des licences de droits d'utilisation limités et non-exclusifs sur certains de ses brevets (se référer à la section 11.3.2 « Contrat de licence » du présent document de référence).

En contrepartie de sa participation au programme de recherche conjoint, Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourrait aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape en fonction de l'avancement du programme de recherche et développement, de l'atteinte d'étapes règlementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourrait aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

22.4 LES CONTRATS DE COLLABORATION SCIENTIFIQUE, D'ESSAIS CLINIQUES ET PRE-CLINIQUES

22.4.1 Contrat de consortium avec l'Institut Curie

Le 25 septembre 2015, la Société a conclu un contrat de consortium avec l'Institut Curie et d'autres organismes publics visant le développement d'inhibiteurs de 2 cibles épigénétiques dans le domaine de l'immuno-oncologie : se référer à la section 11.3.1 « Contrats de collaboration et de recherches » du présent document de référence.

En 2016, Inventiva et l'Institut Curie ont signé avec l'ANR une convention attributive d'aide sur 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.

Les parties travaillent actuellement à la rédaction d'un projet de contrat de collaboration entre la Société et l'Institut Curie qui sera signé dans les prochains mois, et durera 30 mois. Un tel contrat comprendra un partage des résultats et des règles précises de dévolution des droits de Propriété Intellectuelles issus de la collaboration. Il est envisagé comme pour les contrats précédents signés avec l'Institut Curie que les inventions et brevets couvrant des résultats développés en commun, appartiendront en copropriété à Inventiva et aux autres entités signataires. Les résultats propres développés par une partie seule appartiendront exclusivement à cette même partie. En cas d'exploitation des résultats et brevets issus de ce projet, Inventiva souhaite disposer également d'un droit d'option accordé par les autres cocontractants pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats propres et sur la quote-part de copropriété des cocontractants sur les résultats communs, brevetés ou non, dans tous domaines pour tous usages.

22.4.2 Contrat de consortium avec la société Oryzon et la société 4SC

Le 7 septembre 2015, la Société a conclu un contrat de consortium avec deux autres sociétés européennes de biotechnologie leader dans le domaine de l'épigénétique (4SC en Allemagne et Oryzon en Espagne) : se référer à la section 11.3.1 « Contrats de collaboration et de recherches » du présent document de référence.

A cet effet un contrat de consortium a été signé le 7 septembre 2015 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 propres sur leur recherche d'inhibiteurs de cibles épigénétiques, notamment dans une base de données collaborative. La durée du contrat est de trente-trois mois à compter de sa prise d'effet, à savoir le 1^{er} octobre 2015. Les termes du consortium 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.

Au terme de ce contrat chaque partie conduira des recherches en épigénétique qui donneront lieu à la création de résultats propres dont les parties seront propriétaires et qu'elles pourront communiquer aux autres parties, cette communication n'emportant pas d'obligation pour la partie communicante d'obligation de concéder de licence d'exploitation.

Concernant les résultats communs que les parties au contrat pourraient décider de développer ensemble, les droits seront partagés entre les parties concernées à la hauteur de leur contribution inventive et pourront faire l'objet de licences, les conditions de la protection de ces inventions et desdites licences devant être négociées plus tard entre les parties.

22.4.3 Contrat de consortium avec la société Atrys et la société Xentech

Le 24 août 2016, la Société a conclu un contrat de consortium avec deux autres sociétés européennes de biotechnologie leaders dans leur domaine (Atrys en Espagne et Xentech en France) : se référer à la section 11.3.1 « Contrats de collaboration et de recherches » du présent document de référence.

Au terme de ce contrat, tous les droits de propriété intellectuelle afférents aux inhibiteurs YAP/TEAD, qu'ils soient découverts par Inventiva seuls ou comme résultat conjoints avec les autres partenaires, seront la pleine propriété de la Société.

L'ensemble des droits de propriété intellectuelle développés dans le cadre du programme de recherche conjoint seront la propriété conjointe, à parts égales et indivises, de la Société et de BI. Sous condition de l'atteinte de certains objectifs prévus en application du partenariat, la Société devra octroyer des licences de droits d'utilisation limités et non-exclusifs sur certains de ses brevets (se référer à la section 11.3.2 « Contrat de licence » du présent document de référence).

22.5 LES CONTRATS DE CRO ET DE CENRAL LABS

22.5.1 Contrat avec Pivotal S.L. et Clinmark S.P. ZOO

La Société a conclu le 1^{er} mai 2015 avec la société Pivotal S.L. un contrat cadre de prestation de services (*master clinical contract services agreement*) et postérieurement plusieurs demandes de prestations de services sous le régime dudit contrat cadre, et la Société a également conclu le 10 février 2017 un contrat de prestations de services avec la société Clinmark S.P. ZOO afin de préciser les conditions dans lesquelles Pivotal S.L. et Clinmark S.P. ZOO réaliseront des prestations de services afférentes au développement clinique de produits pour le compte de la Société.

Plus précisément, sont définis dans ces contrats les conditions dans lesquelles la Société a sous-traité à Pivotal S.L. et Clinmark S.P. ZOO, agissant en qualité de CRO (contract research organization), le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc, chacune de ces sociétés prenant en charge des pays différents. Ces contrats sont conclus pour toute la durée de l'étude jusqu'au 31 décembre 2018 et pourront faire l'objet d'une prorogation par voie d'avenant conclu entre les parties. Ces contrats ou toutes demandes de prestation pourront être résiliés par chacune des parties en cas de manquement par l'autre partie à une ou plusieurs de ses obligations au titre du contrat ou de la demande de prestation sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation. Par ailleurs, la Société pourra résilier le contrat ou toute demande de prestation sous réserve du respect d'un préavis de 90 jours. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

22.5.2 Contrat avec Keyrus Biopharma

La Société a conclu le 18 avril 2016 avec la société Keyrus Biopharma un contrat de prestation de service aux termes duquel Keyrus Biopharma intervient en tant que CRO pour le compte de la Société afin de réaliser des prestations de faisabilité et de monitoring sur l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Ce contrat est conclu pour toute la durée de l'étude jusqu'au 31 décembre 2018 et pourra faire l'objet d'une prorogation par voie d'avenant conclu entre les parties. En cas de manquement par l'une des parties à ses obligations, l'autre partie pourra résilier le contrat par notification s'il n'est pas remédié par la partie défaillante au manquement dans un délai de 15 jours ouvrés à compter de la notification. Par ailleurs, la Société pourra résilier le contrat sans motif à la condition du respect d'un préavis de 3 mois et sans préavis dans certaines situations prévues au contrat. En cas de retard ou de suspension de l'exécution des prestations du fait d'Inventiva et en cas de désaccord entre les parties sur les modalités de suspension ou de reprise pour toute suspension supérieure à 3 mois, Keyrus Biopharma sera en droit de résilier le contrat. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés durant l'étude clinique.

22.5.3 Contrat avec Eurofins Optimed

La Société a conclu le 20 mars 2017 avec la société Eurofins Optimed un contrat de prestation de service aux termes duquel Eurofins Optimed conduira en tant que CRO pour le compte de la Société des prestations de services relatives à la conduite d'une étude clinique de Phase I sur l'IVA 337 en ce compris la finalisation du protocole, le recrutement de patients, la conduite de l'étude en tant qu'établissement de santé, et le monitoring global de l'étude. Ce contrat est conclu pour toute la durée de l'étude jusqu'au 31 décembre 2017 et pourra faire l'objet d'une prorogation par voie d'avenant conclu entre les parties. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés durant l'étude clinique.

22.5.4 Contrat avec United Laboratories Madrid, S.A.U. (« Unilabs »)

La Société a conclu le 1^{er} juillet 2015 un contrat (*clinical laboratory service agreement*) avec Unilabs aux termes duquel Unilabs réalisera des services de laboratoire clinique pour le compte de la Société et notamment les essais en laboratoires dans le cadre de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc. Ce contrat est conclu pour toute la durée des prestations devant être effectuées par Unilabs. Chacune des parties pourra résilier ce contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance de l'autre partie à une obligation principale du contrat, et sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par

l'une des parties à toute autre obligation du contrat. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

22.5.5 Contrat avec Huntingdon

La Société a conclu le 31 juillet 2015 avec la société Huntingdon (désormais la société Envigo) un contrat cadre de prestation de services (*master non-clinical laboratory service agreement*) afin de préciser les conditions dans lesquelles Huntingdon réalisera des services de laboratoire, notamment des évaluations précliniques de sécurité et d'efficacité pour le compte de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée de trois ans, et pourra être renouvelé avec l'accord écrit des parties. Chacune des parties pourra résilier ce contrat ou toute demande de prestation de services conclue en application du présent contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat ou de la demande de prestation de service concernée, et sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'autre partie à toute autre obligation du contrat ou de la demande de prestation de service concernée. Par ailleurs, la Société pourra résilier sans motif le contrat ou toute demande de prestation de service par notification envoyée à Huntingdon. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats issus de ces évaluations.

Dans le cadre de ce contrat, les parties ont notamment conclu le 31 juillet 2015 deux demandes de prestations de services aux termes desquelles la Société a sous-traité à Huntingdon la réalisation de deux études *in vivo* de carcinogénicité sur IVA337 et dont la conclusion est prévue en juin 2018.

22.5.6 Contrat avec Barc NV

La Société a conclu le 22 septembre 2016 avec la société Barc NV un contrat cadre de prestation de services (*master non-clinical laboratory service agreement*) et une demande de prestations (*Work Order*) prenant effet le même jour afin de préciser les conditions dans lesquelles Barc NV réalisera des services de laboratoire, notamment des évaluations précliniques de sécurité et d'efficacité pour le compte de la Société. Ce contrat cadre est conclu pour une durée de cinq ans et pourra être renouvelé avec l'accord écrit des parties, et la demande de prestations est conclue pour la durée de l'étude NASH. Chacune des parties pourra résilier ce contrat ou toute demande de prestation de services conclue en application du présent contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat ou de la demande de prestation de service concernée, et sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'autre partie à toute autre obligation du contrat ou de la demande de prestation de service concernée. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats issus de ces évaluations.

22.6 LES CONTRATS DE MANUFACTURING

22.6.1 Contrat avec Dr. Reddy's Laboratories Limited (« Dr. Reddy's »)

Le 10 septembre 2015, la Société a conclu avec la société Dr. Reddy's un contrat cadre de prestations de service (*master non-clinical laboratory service agreement*) afin de préciser les conditions dans lesquelles Dr. Reddy's réalisera certains services de laboratoire pour le compte de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée de 3 ans et pourra être prolongé par accord écrit des parties. Chacune des parties pourra résilier ce contrat ou toute demande de prestation de services conclue en application du présent contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat ou de la demande de prestation de service concernée, et sous réserve d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'autre partie à toute autre obligation du contrat ou de la demande de prestation de service concernée. Par ailleurs, la Société pourra résilier sans cause le contrat ou toute demande de prestation de service sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours. Aux termes du contrat, la Société sera le seul propriétaire des composés, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés par ces prestations de service.

Dans le cadre de ce contrat, plusieurs demandes de prestation de services ont été conclues depuis entre les parties afin de sous-traiter à Dr. Reddy's la synthèse et la fabrication de lots de la molécule IVA336.

22.6.2 Contrat avec Synkem SAS (désormais Corden Pharma Chenove SAS)

La Société a signé le 12 novembre 2014 un contrat de recherche et de développement avec la société Synkem SAS (CordenPharma). Aux termes de ce contrat, la Société a sous-traité à Synkem SAS la réalisation de recherche d'optimisation du procédé de synthèse d'IVA337, la fabrication de nouveaux échantillons ou lot expérimental d'IVA337 qui seront utilisés lors des études précliniques et cliniques sur IVA337 ainsi que la réalisation d'une étude de stabilité du composé.

Ce contrat a été conclu avec effet rétroactif au 13 octobre 2014 et restera en vigueur jusqu'à la fin de la réalisation des prestations prévue le 31 décembre 2017. Chacune des parties pourra résilier le contrat en cas de manquement par l'autre partie à l'une ou plusieurs de ses obligations sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation par la partie défaillante. La Société pourra résilier le contrat sans sommation ni préavis en cas de violation par Synkem SAS de certaines dispositions du contrat relatives à la propriété intellectuelle et à la confidentialité. Par ailleurs, la Société pourra aussi résilier ce contrat à tout moment sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours et du remboursement par la Société à Synkem SAS de l'ensemble des frais et dépenses que ce dernier aurait engagé pour l'exécution du contrat et qu'il ne pourrait annuler ou récupérer.

Il est prévu dans ce contrat que la Société sera le seul propriétaire des données, résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés par ces prestations de service.

Plus tard, les 13 juin 2016 et le 20 janvier 2017 la Société et Synkem SAS devenue Corden Pharma Chenove SAS ont signé deux contrats supplémentaires dont l'objet est la fabrication de nouveaux lots expérimentaux de l'IVA337 qui seront utilisés dans le cadre des études cliniques sur l'IVA337.

22.6.3 Contrat avec Almac Group Limited

La Société a conclu le 4 novembre 2014 un contrat cadre de prestations de services cliniques (*clinical laboratory service agreement*) avec la société Almac Group Limited afin des déterminer les conditions dans lesquelles les filiales d'Almac Group Limited exécuteront divers services de support pharmaceutique au profit de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée initiale de 3 ans et restera en vigueur à l'issue de ce terme initial sauf résiliation par l'une des parties et sous réserve du respect d'un préavis de 3 mois. Chacune des parties pourra résilier ce contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat, et sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'une des parties à toute autre obligation du contrat. La Société pourra résilier sans motif toute demande de prestation conclue dans le cadre de ce contrat sous réserve du respect d'un préavis de 45 jours. Par ailleurs, s'il devient évident pour chacune des parties que les services prévus dans le cadre d'une demande de prestation de services ne pourront pas être réalisés pour des raisons scientifiques ou techniques et sous réserve d'un préavis de 30 jours durant lequel les parties devront de bonne foi s'entretenir pour trouver une solution à ce problème, chacune des parties sera en droit de résilier la demande de prestation de service concernée.

La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre de la réalisation des prestations.

Dans le cadre de ce contrat, diverses demandes de prestations ont été conclues afin de sous-traiter à des filiales d'Almac Group Limited, notamment, le conditionnement et le processus de fabrication d'IVA337 et certaines prestations relatives à la granulation et à la mise en capsule d'IVA337.

22.6.4 Contrat avec Delpharm

La Société a conclu le 2 février 2016 deux contrats de prestations de service avec des filiales du groupe Delpharm afin de déterminer les conditions dans lesquelles ces filiales exécuteront divers services de recherche, et notamment la réalisation d'activités de développement, de production de lots cliniques et de rédaction de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces contrats ont eu pour date d'effet le 4 février 2016 et ont été conclus pour une durée de 3 ans. Chacune des parties pourra résilier le contrat en cas de manquement par l'autre partie à une ou plusieurs de ses obligations sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation complète par la partie défaillante. Par ailleurs, la Société est en droit de résilier unilatéralement le contrat sans préavis en cas de violation par l'autre partie des dispositions du contrat relatives au secret ou à la propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où l'une des filiales du

groupe Delpharm serait confrontée à des difficultés techniques pour réaliser ses prestations, elle sera autorisée à résilier la prestation en cours par anticipation à l'issue de chacune des phases de « go / no go » figurant dans le contrat. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre de la réalisation des prestations.

Dans le cadre de ces contrats, diverses demandes de prestations ont été conclues afin notamment de valider la faisabilité de comprimés d'IVA337 et la réalisation de lots cliniques qui seront mis à la disposition du CRO dans le cadre de l'étude clinique de phase IIb FASST.

22.6 CONTRAT DE SERVICE

La Société et ENYO Pharma, société biopharmaceutique créée en janvier 2014 et domiciliée au Centre d'Infectiologie de Lyon, 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 et peut être résilié à tout moment moyennant un préavis de 90 jours, la Société restant toutefois tenue d'exécuter les obligations liées au contrat de service. 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. Treize contrats de prestation de service ont régis par ce contrat cadre ont depuis été conclus par la Société, tous exécutés et finalisés à ce jour, pour un chiffre d'affaire global de 647 K€ HT étalés sur les trois dernières années.

Le 27 juillet 2016, la Société et ENYO Pharma, ont conclu un contrat de prestation de services soumis au contrat cadre 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.

En outre, si certaines molécules sont identifiées comme étant à fort potentiel par ENYO Pharma, Inventiva s'engage à mener les développements nécessaires pour obtenir un candidat médicament. Cette phase de développement par Inventiva pourra débuter dès septembre 2017 pour une durée de 12 mois. Aucune obligation de résultat n'incombe à la Société.

La Société percevra une rémunération forfaitaire de 220 K€ euros pour la phase d'analyse ainsi qu'une rémunération annuelle de 30 K€ euros au titre de la conservation des composants chimiques reçus.

Concernant la phase de développement des candidats médicaments identifiés comme étant à fort potentiel, la Société percevra une rémunération forfaitaire de 1430 K€ euros avec un versement échelonné sous réserve des conditions prévues au contrat.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS

Certaines données de marché figurant principalement au chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de référence proviennent de sources tierces. En particulier, certaines informations relatives aux marchés contenues dans le présent document de référence proviennent de la recherche indépendante réalisée par Venture Valuation, mais ne doivent pas orienter une quelconque décision d'investissement. La Société atteste que ces informations provenant de sources tierces ont été fidèlement reproduites et qu'à sa connaissance et au regard des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

24. 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).

Les documents préparatoires à l'assemblée générale qui se tiendra le 29 mai 2017 listés par l'article R. 225-83 et R. 225-73-1 du code de commerce seront mis à disposition au plus tard le 21ème jour précédant l'assemblée sur le site internet de la Société. Un communiqué annonçant leur mise à disposition sera diffusé conformément à l'article 221-1 du règlement général de l'AMF.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date d'enregistrement du document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

26. ANNEXES

26.1 RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET SUR LES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES MISES EN PLACE PAR LA SOCIETE

Remarques liminaires

Le présent rapport a pour objet de rendre compte de la composition et des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport est établi conformément à l'article 225-37 du Code de commerce et aux recommandations relatives au gouvernement d'entreprise visées dans le Code de gouvernement d'entreprise de Middlednext.

Le présent rapport a été approuvé par le conseil d'administration du 22 mars 2017.

26.1.1 Gouvernement d'entreprise

Jusqu'au 31 mai 2016, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée. L'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance applicables à une société anonyme. Depuis le 15 février 2017, les actions de la Société sont admises à la cotation sur le marché réglementé d'Euronext Paris, Compartiment C, Code ISIN FR0013233012-IVA.

26.1.1.1 Code de gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016. L'application de ce code par la Société est présentée à la section 16.4.1. « Gouvernement d'entreprise » du présent document de référence.

26.1.1.2 Composition et fonctionnement du Conseil d'administration et des Comités du conseil

1. Composition et fonctionnement du Conseil d'administration

(i) Composition et durée des mandats

Se référer à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » pour la composition du Conseil d'administration et à la section 21.2.2. « Dispositions des statuts de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale » du présent document de référence.

(ii) Indépendance des membres du Conseil

Le Conseil d'administration de la Société comprend cinq administrateurs indépendants sur huit administrateurs au total, soit 63% de ses membres. Les membres indépendants répondent aux critères du code Middlednext 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 ;
- ne pas avoir été commissaires aux comptes de la Société au cours des six dernières années

(iii) Gestion des conflits d'intérêts

Comme recommandé par le code Middenext, le Conseil d'administration veillera 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.

(iv) Représentation équilibrée entre hommes et femmes

A la date du présent rapport, le Conseil d'administration est composé de huit administrateurs, dont deux femmes, Mesdames Annick Schwebig (en sa qualité de représentant permanent de la société CELL+) et Karen Aiach, soit 25 % des administrateurs.

La Société prévoit de se conformer à la loi no. 2011-103 du 27 janvier 2011 et plus particulièrement son article 5 à compter de l'Assemblée générale 2017 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 qui se tiendra le 25 mai 2017, relevant à 40% la proportion de femmes au sein du Conseil d'administration, avec un écart maximum de 2 membres pour les conseils dont l'effectif est inférieur ou égal à 8 membres.

(v) Règlement intérieur

Se référer à la section 16.4.2 « Règlement intérieur » du présent document de référence.

(vi) Missions du Conseil

Le Règlement intérieur du Conseil d'administration 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 du conseil d'administration.

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 (cf. infra). 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.

(vii) 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.

Le Conseil d'administration s'est réuni 7 fois en 2016, avec un taux moyen de participation de ses membres de 100%.

(viii) Actions détenues par les administrateurs

Aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration de la Société, chaque membre du Conseil d'administration doit être propriétaire (directement ou indirectement) d'au moins une action de la Société pendant toute la durée de son mandat. Les prêts de consommation d'actions par la Société aux membres du Conseil d'administration ne sont pas admis aux fins de satisfaire cette obligation. Cette obligation ne s'applique pas aux actionnaires salariés qui pourraient être nommés membres du Conseil d'administration.

Le nombre d'actions détenues par les administrateurs est détaillé aux sections 15.1 « Rémunérations et avantages en nature des administrateurs et dirigeants » et 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du présent document de référence.

2. Composition et fonctionnement des Comités du Conseil d'administration

Se référer à la section 16.3 « Comités » du présent document de référence.

3. Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et des comités du Conseil d'administration

Le Règlement intérieur du Conseil d'administration 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.

26.1.1.3 Direction Générale

1. Directeur Général et Directeur Général Délégué

Monsieur Frédéric Cren exerce les fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général de la Société. 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 de la Société. 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 ainsi qu'au Chapitre 15 « Rémunérations et avantages » 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.

2. Mode d'exercice de la Direction Générale

Les fonctions de Président du Conseil d'administration et de Président 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 du Conseil d'administration, le Président Directeur Général de la Société 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. 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, événement, acte ou décision portant sur la Société et relatif aux éléments suivants :

- Budget Annuel de la Société 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 ;
- 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 excèdent la somme de 400.000 euros.

26.1.1.4 Principes et règles arrêtés par le Conseil pour les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2016

1. Jetons de présence des membres du Conseil d'administration

Aux termes de l'article 7 de son règlement intérieur, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations et de nomination, répartit librement entre ses membres les jetons de présence alloués au Conseil d'administration par l'assemblée générale des actionnaires. Le Conseil d'administration peut en outre fixer des critères de répartition des jetons de présence en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils consacrent à leur fonction.

Sur recommandation du Comité des rémunérations et de nomination, le Conseil d'administration du 22 mars 2017 a décidé la répartition suivante de l'enveloppe de 220 000 euros de jetons de présence au titre de l'exercice 2016 qui avait été allouée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 :

- 30 000 euros par administrateur autre que Frédéric Cren et Pierre Broqua qui ne percevraient aucun jeton de présence ; et

- 10 000 euros par administrateur Président d'un Comité ; et
- 5 000 euros par administrateur simple membre d'un Comité.

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 a décidé d'augmenter l'enveloppe des jetons de présence et la porter à 280 000 euros pour tenir des recrutements à venir de nouveaux administrateurs.

Le versement des jetons de présence interviendrait deux fois par an, et pour la première fois en juin 2017. Cette enveloppe est conditionnée à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale des actionnaires.

2. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Les éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux sont déterminés par le Conseil d'administration sur proposition prochaine du Comité des rémunérations et de nomination.

Les principes applicables à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Paris sont décrits ci-dessous et les montants des montants dus et versés au cours des deux derniers exercices sont présentés en section 15.1 « Rémunérations et avantages en nature des administrateurs et dirigeants » du présent document de référence.

(i) Rémunération fixe annuelle

Monsieur Frédéric Cren perçoit une rémunération fixe annuelle de 242 528 euros en sa qualité de Président Directeur Général.

Monsieur Pierre Broqua perçoit une rémunération fixe annuelle de 158 132 euros en sa qualité de Directeur Général Délégué.

(ii) Rémunération variable annuelle

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 décidera, sur recommandation du Comité des nominations et des rémunérations de fixer la rémunération variable annuelle de Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua.

(iii) Clause de non-concurrence

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne sont pas soumis à une clause de non-concurrence en cas de cessation de leur fonction.

(iv) Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions

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.

(v) Autres avantages

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 : la location d'un logement de fonction à Dijon, une garantie sociale des chefs d'entreprise et le prêt d'un véhicule de fonction.

(vi) Régime de retraite supplémentaire

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient du régime de retraite à prestation 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 2015 et 2016, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 35 015 euros et 49 637 euros pour Frédéric Cren et 20 228 euros et 27 988 euros pour Pierre Broqua.

26.1.1.5 Participation des actionnaires aux assemblées générales

Les modalités relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale sont décrites aux articles 25 et 26 des statuts et à la section 21.2.5.1 « Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour » 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.

26.1.1.6 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. 225-100-3 du Code de commerce figurent aux sections 18.1, 18.5, 18.6 et 21.1.2 répertoriées dans le 27. Table de concordance avec le rapport de gestion du code de commerce du présent document de référence.

26.1.2 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. Le dispositif élaboré, déployé et utilisé par Inventiva s'appuiera 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 tiendra également compte des recommandations du rapport du groupe de travail sur le Comité d'audit, publié en juillet 2010. Le guide de mise en œuvre de l'AMF est lui-même cohérent avec les référentiels américains COSO I & II (Committee Of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission).

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'attachera, en cas d'application partielle du Guide de mise en œuvre de l'AMF, à identifier clairement les domaines ou processus clés de contrôle interne prioritaires.

26.1.2.1 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

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 ;
- 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 ;
- 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 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 ;
- un pilotage et une surveillance du dispositif de contrôle interne.

2. 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 réglementé d'Euronext à Paris, Inventiva a initié 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.

Notamment, la Société se fixe pour objectif de réaliser en priorité les actions suivantes :

- formaliser la cartographie des risques, définir et suivre les plans d'actions qui en résulteront et en présenter les résultats au Comité d'audit puis au Conseil d'administration ;
- déployer un système de management de la qualité, en priorité couvrant l'ensemble des activités de développement clinique ; et
- effectuer un diagnostic des contrôles comptables et financiers en place.

Compte tenu du secteur d'activité de la Société et notamment concernant les activités de développement clinique, un plan d'action spécifique a été engagé concernant le système de management de la qualité clinique. Ce plan d'action 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 celui 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, et concerne l'ensemble des activités concourant aux objectifs et aux performances de l'entreprise.

Ces plans d'action seront supervisés par le Comité Exécutif sous la responsabilité du Président Directeur Général et animés par la Direction Administrative et Financière.

3. Périmètre de déploiement des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

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

4. Limites des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Au sein d'Inventiva, 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 au paragraphe (b), 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 et seront communiqués et déployés 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 ; sur l'erreur de jugement ou la défaillance humaine dans la prise de décision et/ou dans sa mise en œuvre.

26.1.2.2 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 sur les points importants.

La Direction Générale 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 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 (PDG 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), Jean-Louis Abitbol (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 réunira toutes les deux semaines autour d'un ordre du jour précis et un compte-rendu sera établi à l'issue de chaque réunion.

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. Il est 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.

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.

Les commissaires aux comptes ne sont 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.

26.1.2.3 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.

1. 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 du 18 avril 2017. 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 ;
- 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

2. Evaluation des risques

Les principaux facteurs de risque de la Société sont présentés au chapitre 4 « 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 26.1.2.3 « Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques » du présent document de référence, la Société a initié des plans d'actions visant à adapter son environnement de contrôle (au sens référentiel de gestion des risques et dispositif de contrôle interne) aux exigences réglementaires 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.

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.

3. 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 et dont une de leur responsabilité est de les appliquer et 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 et améliorer 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 réglementation CNIL.

Concernant l'environnement de production de l'information comptable et financière, se référer à la section 26.1.2.4 « Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable » du présent document de référence.

4. Diffusion de l'information

Les informations de contrôle interne sont autant que possible mises à la disposition de l'ensemble des membres salariés (procédures permanentes disponibles sur des répertoires partagés, rappel de procédures par mail, réunions d'information, etc.). En outre, certaines procédures ou normes peuvent faire l'objet de campagnes de diffusion ad hoc.

26.1.2.4 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 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/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 convertis en IFRS 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 (cf. organigramme présenté à la section 17 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 ;
- 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 ;
- 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 25K€ 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, Inventiva est soumise au contrôle de l'AMF.

26.1.2.5 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 1^{er} trimestre. Pour les cadres, les pourcentages de performance qui conditionnent la rémunération variable sont revus par le Comité exécutif.

26.1.3 Rapport du Commissaire aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de Commerce, sur le rapport du Président du Conseil d'administration de la Société Inventiva S.A.

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue Dijon - 21121 Daix

Rapport du commissaire aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du Conseil d'administration de la société Inventiva S.A.

Exercice clos le 31 Décembre 2016

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A. et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du Conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du Conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du Conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L.225-37 du Code de commerce.

Paris La Défense, le 21 avril 2017

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud
Associé

26.2 RESPONSABILITE SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE

26.2.1 Rapport sur la Responsabilité Sociale et Environnementale de l'Entreprise

26.2.1.1 Introduction

Inventiva, société de biopharma de recherche et de développement de petites molécules a procédé à son entrée en bourse (EURONEXT Paris) le 15 février 2017.

La Société a pour la première fois l'obligation de produire un rapport sur la Responsabilité Sociale et Environnementale.

La Société opérant dans le secteur de la recherche & développement 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 réglementaires, et a l'intention de mettre en œuvre une démarche de RSE adaptée dans le temps, en lien avec sa stratégie et son secteur d'activité.

L'introduction en bourse récente constituant une « circonstance temporaire » (*NDR : au sens de l'avis technique du CNCC de novembre 2015*), les données et informations de gestion extra financières associées sont par conséquent limitées. La section 26.2.1.5 « Note méthodologique » explicite ces limites.

26.2.1.2 Informations sociales

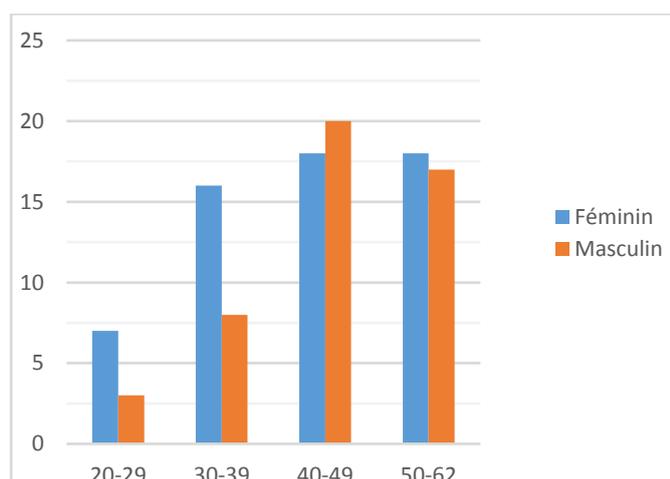
a) Emploi/Effectif

Au 31 décembre 2016, la Société compte 107 salariés répartis de la manière suivante :

CSP	Hommes	Femmes	Total
<i>Ouvriers/Employés</i>	4	1	5
<i>Techniciens /AM</i>	14	38	52
<i>Cadres</i>	28	20	48
<i>Dirigeants</i>	2		2
<i>Total</i>	48	59	107

Sur 107 salariés, 2 contrats sont à durée déterminée.

L'âge moyen est de 44 ans et la répartition par tranche d'âge est la suivante :



Mouvements d'effectif :

Au cours de l'exercice 2016, la Société a recruté 13 personnes dont : 7 CDI, 3 CDD et 3 CDD transformés en CDI

Il y a eu 10 départs dont 1 licenciement, 4 démissions et 5 fins de CDD (dont 1 contrat d'apprentissage et 1 contrat de professionnalisation démarrés en 2015)

Rémunération :

Le montant des salaires versés en 2016 est de 5 801 K€ dont 118 K€ versés aux titulaires de CDD. Pour 2015, le montant était de 5 521 K€ dont 260 K€ pour les CDD, soit une évolution de 5,07 %.

La Société a également mis en place 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. Les objectifs sont fixés chaque début d'année lors d'un entretien avec le responsable hiérarchique.

b) L'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 1^{er} février 2015. Le temps de travail des cadres est décompté en forfait jours depuis le 1^{er} 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, l'entreprise 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.

6 personnes travaillent à temps partiel :

- 3 cadres (2H/1F)
- 3 techniciens (3F)

L'absentéisme

L'absentéisme reste limité au sein de la Société et le taux est inférieur à 1.5 % pour l'année 2016.

c) Relations sociales

Les relations sociales sont conduites avec un Délégué Syndical, seul membre élu en novembre 2013. Dans le cadre de la mise en place d'une DUP, des réunions de Comité d'Entreprise ont lieu chaque mois avec un procès-verbal établi et mis à disposition de l'ensemble du personnel dans une base commune. Elles sont suivies par une réunion des délégués du personnel, avec ce seul membre élu. Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal porté à la connaissance de l'ensemble des salariés.

Le dialogue social est établi dans un climat de confiance et de transparence entre le représentant du personnel et la Direction.

Le bilan des accords collectifs

En 2016, 3 accords ont été signés avec le Délégué Syndical concernant :

- l'intéressement
- la participation
- les NAO

L'accord d'intéressement, en particulier, permet de motiver et responsabiliser l'ensemble des collaborateurs sur des critères en parfait accord avec les objectifs de l'entreprise.

A savoir pour 2016, sont retenus un critère concernant le niveau d'avancement des différents programmes et initiatives de recherche et un critère financier sur l'amélioration du résultat budgété de l'année.

d) 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 décline par une personne Chargé HSE associée à 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 possède un CHSCT depuis janvier 2014, composé de 3 membres, qui se réunit une fois par trimestre et dont chaque réunion fait l'objet d'un PV communiqué à l'ensemble du personnel.

Le personnel en charge de la sécurité des salariés et des installations bénéficie de toutes les formations réglementaires nécessaires.

Par ailleurs, chaque salarié lors de son embauche, dans le cadre de son programme d'intégration reçoit une information sécurité par le Chargé HSE.

Conformément à la réglementation, 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

Aucun accord 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 service HSE en collaboration avec le CHSCT afin de mettre en place les actions correctives basées sur une démarche d'amélioration continue.

En 2016, il y a eu :

- 1 accident de trajet avec arrêt de travail
- 1 accident de travail sans arrêt.
- Aucune maladie professionnelle déclarée.

Pour l'année 2016 le taux de fréquence est de 5,58 et le taux de gravité est de 0,25.

e) 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 formation réalisées sur l'année 2016 est de 565,5 heures, y compris les formations réglementaires.

Les 3 principaux domaines sont représentés par des formations sur des logiciels d'applications scientifiques (33 %), des formations techniques scientifiques (32 %) et des formations HSE (25 %)

f) Égalité de traitement.

Les mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes

La représentation des femmes par rapport à l'effectif total est de 55 %

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 avec une société qui permet à des personnes reconnues travailleurs en situation de handicap d'exercer une activité professionnelle salariée.

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.

g) Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail

- au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective ;
- à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession ;

Ces 2 premiers sujets de l'OIT sont traités via le paragraphe « Relations sociales ».

- à l'élimination du travail forcé ou obligatoire ;
- à l'abolition effective du travail des enfants

La Société Inventiva est basée en France, elle respecte de fait les règles du droit du travail, qui exclut le travail forcé et le travail des enfants.

26.2.1.3 Informations environnementales

a) Politique générale en matière environnementale

Même si à ce stade 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 notre impact sur l'environnement.

Opérant sur un site dédié à la recherche de médicament 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), l'entreprise bénéficie d'une expérience ; des dispositifs et procédures robustes en matière de respect de la réglementation 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, OGM et manipulation de substances radioactives. En effet, un dossier de renouvellement auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire réalisé en 2016 nous permet d'exercer nos 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.

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 réglementaire est mise en place afin d'assurer les changements de suivi de la réglementation.

Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions

Une personne Chargé HSE associée à des correspondants dans chaque département de recherche permet de gérer ces aspects de préventions des risques environnementaux et des pollutions.

La Société est soumise à deux rubriques ICPE (installation classée pour la protection de l'environnement) rubrique n°2921 soumis à déclaration avec contrôle concernant la tour aéroréfrigérante et la n°1715-2 soumise à déclaration concernant les substances radioactives.

Pour gérer ces deux installations la Société a mis en place des mesures de préventions :

Pour les substances radioactives :

- un contrôle annuel de radioprotection réalisé par SGS

Pour la Tour aéroréfrigérantes :

- un contrôle technique tous les 2 ans par Bureau VERITAS
- une analyse méthodique des risques tous les 2 ans par APAVE
- des contrôles de légionelle 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.

Au 31 décembre 2016, Inventiva n'a enregistré aucune provision pour risque en matière d'environnement.

b) 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 ni le sol, un contrôle trimestriel en sortie des eaux usées est réalisé, par une société extérieure Filab, afin de vérifier la conformité de rejet signé par une convention avec la Lyonnaise des eaux, notre fournisseur.

- 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.

c) 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 sur le papier, cartons.

La Société élimine 20.3 tonnes de déchets banals dont 1.02 tonne de papier et 4.6 tonnes de cartons

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise :

36 tonnes de déchets spéciaux dont 15 tonnes de déchets d'activités de soins, 19.3 tonnes de déchets chimiques et 1.7 tonne de DEEE.

Toutes ces éliminations sont soumises à la réglementation 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 2016 du fait de 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

- les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire ;

Un restaurant d'entreprise est géré par un sous-traitant. Inventiva ne dispose pas de clauses particulières avec ce dernier.

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. 6 462 m³ ont été consommés en 2016

- 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 nos principales matières premières, nous avons les solvants qui représentent 10 200 litres achetés en 2016.

- 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,
- modification de la gestion du chauffage électrique et de mise en sommeil des centrales de traitement d'air en heures non ouvrées.

La consommation de gaz naturel pour 2016 est de près de 2,99 GWh et de près de 5,22 GWh pour l'électricité.

L'utilisation des sols

En raison de son activité, la Société est peu concernée par les enjeux concernant l'utilisation des sols. De part, son organisation actuelle sur un seul site, ce point est non matériel.

Les déchets et le traitement des eaux ont été traités respectivement dans le point prévention et gestion des déchets et dans la consommation d'eau.

d) 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 cf ci-dessus.

Suite au diagnostic énergétique, la consommation d'énergie est l'un des postes significatif d'émission de CO₂.

Pour l'année 2016, selon les facteurs de l'ADEME, les émissions de CO₂ liées à la consommation d'énergie sont les suivantes :

- 429 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation électrique
- 654 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation gaz

Pour l'année 2016, Inventiva ne dispose pas encore de données pour les autres éventuels postes significatifs d'émissions de CO₂ (déplacement, achats, sourcing etc...).

Inventiva va engager une réflexion sur la mesure de ces postes.

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 cf paragraphe sur la consommation d'énergie.

e) Protection de la biodiversité

Ce sujet sera développé dans les trois ans à venir.

26.2.1.4 Informations sociétales

(a) 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 du fait de l'arrêt de toutes les activités de recherche en Europe d'Abbott, a permis de préserver sur le bassin d'emploi du Grand Dijon des emplois (75 au démarrage / 107 à fin décembre 2016), ainsi que le maintien de compétences scientifiques de haut niveau sur le territoire du fait 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, la Société veille à s'impliquer avec les acteurs locaux

(b) Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)

Sans disposer à ce stade d'une cartographie des principales parties prenantes, la Société s'attache à développer 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
- Partenariat académiques dans le cadre de ses activités de recherche et ses projets
Institut Necker à Paris (Prof Allanore) : sclérodémie systémique cutanée (impact de la sclérodémie sur la peau)
Ezus Lyon/Université Claude Bernard à Lyon : analyse RMN des protéines et des interactions protéine/ligand, protéine/fragment
Institut Curie/Inserm U932 à Paris : développement de modèles de screening in vitro et in vivo permettant d'étudier le rôle de SUV39H1/2 dans l'immunité anti-tumorale
- Collaboration, dans le champ des possibles, avec des entreprises du territoire (par exemple : Oncodesign, Corden Pharma, Ugo, Novolyse, etc.)
- Contractualisation avec des entreprises de l'économie sociale et solidaire quand cela est possible (entretien extérieur du site, etc.)

Par ailleurs, dans le cadre des programmes de développement cliniques notamment IVA337 et 336, des relations ont été initiées avec les associations de patients, en particulier, et vise à être développées :

- Association Sclerodermique de France : www.association-sclerodermie.fr
- MSP Society UK : www.mpsociety.org.uk/
- Vaincre les Maladies Lysosomales: <http://www.vml-asso.org/>

Les actions de partenariat ou de mécénat

La Société initie de manière régulière des actions de partenariat ou de mécénat avec des associations de solidarité sur le territoire comme l'association des sclérodémiques de France ou sportive avec la région.

(c) 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 nos besoins, nous évitons les pertes de produits. Tous les stocks sont désormais centralisés dans une zone unique de stockage.

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

L'ensemble de nos principaux fournisseurs sont situés dans l'hexagone et doivent répondre à la réglementation 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 réglementation en vigueur.

Pour ce qui est des contrats pouvant présenter des risques, une clause sur le travail dissimulé est incluse.

(d) Loyauté des pratiques

Du fait du secteur d'activité dans lequel opère Inventiva, la Société est soumise à des réglementations sectorielles spécifiques telles que la loi Transparence et anti cadeaux qu'elle s'attache à respecter. Il est prévu à court terme une revue de l'ensemble des législations récentes ainsi que la rédaction d'une charte anticorruption (« Business ethics ») afin de mettre en place les bonnes pratiques auprès de l'ensemble des collaborateurs et des éventuels partenaires externes impliqués.

Par ailleurs, la Société a mis en œuvre dès son accès à Euronext (15 février 2017) un plan d'action pour se conformer dans les meilleurs délais aux réglementations européennes ou nationales en vigueur (AMF, MAR etc.).

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des patients

Afin d'assurer la meilleure protection des patients, la Société met en place une organisation interne qui vise à s'assurer que les CRO (Clinical Research Organization) avec lesquelles elle travaille respectent les bonnes pratiques cliniques (BPC). Par ailleurs, Inventiva implémente une politique d'assurance qualité avec l'aide d'un cabinet Sunnikan et conduit également 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 deux études cliniques en cours, Inventiva met également en place un Comité de Surveillance Indépendant (DSMB) pour détecter des éventuels effets secondaires.

(e) Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

Le sujet est traité dans le cadre des contrats de sous-traitance à risques.

26.2.1.5 Note méthodologique

Ce premier rapport RSE présente certaines données RSE de la Société pour l'exercice 2016. Comme il s'agit d'un premier exercice, il n'y a pas de comparaison avec un historique. Cette comparaison sera mise en place dès le prochain exercice.

Compte tenu des « circonstances temporaires » exceptionnelles rappelées en introduction de ce rapport, l'exhaustivité des informations est restreinte. Les thématiques faisant l'objet d'une exclusion provisoire ou définitive sont laissées dans le corps du rapport avec leur justification d'exclusion et mentionnés dans le paragraphe "précisions méthodologiques" ci-dessous.

Périmètre et période de reporting retenus en 2016

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes).

L'exercice 2016 couvre la période allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016.

La Société est constituée d'une seule entité juridique (Inventiva SA) et d'un seul site de recherche.

Organisation du reporting et collecte des données

La réalisation de ce premier rapport RSE est réalisée par la DAF et le service RH en coordination avec le chargé HSE.

En l'absence de démarche structurée de RSE, et pour les besoins des obligations réglementaires compte tenu des « circonstances temporaires », 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, l'entreprise a l'intention d'engager une réflexion visant à terme à la mise en œuvre d'une démarche RSE adaptée, en lien avec sa stratégie, sa taille et son secteur d'activité, qui permettra à terme de compléter certains des thématiques faisant l'objet d'une exclusion pour ce premier rapport et de renforcer l'organisation de collecte, de contrôle et de reporting des données extra financières qui seront retenues, en cohérence avec l'approche et le périmètre RSE définis.

Précisions méthodologiques

Les indicateurs sont issus des 43 thématiques du décret du 24 avril 2012 (loi N° 2010-788 du 12 juillet 2010) portant engagement national pour l'environnement, dite « Grenelle II ».

Les informations ayant fait l'objet d'une exclusion pour ce premier exercice sont les suivantes :

Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail :

Se référer à la section 26.2.1.2 « Informations sociales » du présent document de référence.

Actions de lutte contre le gaspillage alimentaire :

Se référer à la section 26.2.1.3 « Informations environnementales » du présent document de référence.

Utilisation des sols :

Se référer à la section 26.2.1.3 « Informations environnementales » du présent document de référence.

Protection de la biodiversité :

Se référer à la section 26.2.1.3 « Informations environnementales » du présent document de référence.

Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme :

Se référer à la section 26.2.1.4 « Informations sociétales » du présent document de référence.

Difficultés et limites 2016

La principale difficulté réside dans ces « circonstances temporaires » qui n'ont pas permis de couvrir l'ensemble des thématiques, l'initialisation d'une réflexion RSE doit permettre de progresser pour les exercices à venir sur l'exhaustivité des informations, la comparabilité des données par rapport aux années antérieures et le processus de reporting de ces données.

Contrôles et vérification

Avant les travaux de vérification externe, les données collectées sont supervisées par la Responsable des RH en collaboration avec le Chargé Hygiène Sécurité Environnement.

Ces informations sociales, environnementales et sociétales ont été vérifiées par l'Organisme Tiers Indépendant KPMG S.A., accrédité par le COFRAC (Comité Français d'Accréditation), sous le numéro 3-1049 dont la portée est disponible sur le site www.cofrac.fr.

26.2.2 Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Inventiva

Siège social : 50, rue de Dijon, 21121 Daix

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2016

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes désigné organisme tiers indépendant de la société Inventiva, accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1049⁹³, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2016, présentées dans le rapport de gestion (ci-après les « Informations RSE »), en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au Conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R.225-105-1 du code de commerce, préparées conformément aux procédures utilisées par la société (ci-après les « Référentiels »), dont un résumé figure dans le rapport de gestion et disponibles sur demande au siège de la société.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L.822-11-3 du code de commerce. 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 et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R.225-105 du code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont mobilisé les compétences de quatre personnes et se sont déroulés en mars 2017 sur une durée totale d'intervention d'environ deux semaines. Nous avons fait appel, pour nous assister dans la réalisation de nos travaux, à nos experts en matière de RSE.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission ainsi qu'à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention et, concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 3000⁹⁴.

1. Attestation de présence des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R.225-105-1 du code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R.225-105 alinéa 3 du code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre de la société.

⁹³ Dont la portée est disponible sur le site www.cofrac.fr

⁹⁴ ISAE 3000 – *Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information*

Conclusion

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nous précisons que, s'agissant du premier exercice pour lequel la société est soumise à la vérification de la sincérité des Informations RSE, les informations RSE relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015, présentées à titre comparatif, n'ont pas fait l'objet d'une telle vérification.

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené une dizaine d'entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité, leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes⁹⁵ :

- au niveau du siège social de la société, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion ;
- nous avons mené des entretiens au siège social de la société pour vérifier la correcte application des procédures et pour identifier d'éventuelles omissions et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. Nos travaux ont porté sur 100% des effectifs considérés comme grandeur caractéristique du volet social, et 100% des données environnementales considérées comme grandeurs caractéristiques⁹⁶ du volet environnemental.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

⁹⁵

Informations quantitatives sociales : Effectif total inscrit au 31 décembre 2016 et répartition par âge, sexe et CSP, Nombre d'embauches, Nombre de départs dont licenciements, Nombre d'heures de formation, Taux de fréquence et Taux de gravité des accidents du travail.

Informations quantitatives environnementales : Consommation d'eau, Consommation de gaz naturel, Consommation d'électricité, Quantité de déchets produits, Emissions de CO₂ liées aux consommations d'énergie (électricité et gaz naturel).

Informations qualitatives : Le bilan des accords collectifs et leurs impacts sur la performance économique de l'entreprise ainsi que sur les conditions de travail des salariés ; Les conditions de santé et de sécurité au travail ; L'organisation de la société pour prendre en compte les questions environnementales, et le cas échéant les démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement ; Les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des patients ; Les actions de partenariat ou de mécénat.

⁹⁶ Voir les informations quantitatives environnementales listées en note de bas de page n°3 du présent rapport.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues 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. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Paris - La Défense, le 21 avril 2017

KPMG S.A.

Anne Garans
Associée
Sustainability Services

Jean Gatinaud
Associé

26.3 INFORMATIONS FINANCIERES EN NORMES FRANÇAISES

26.3.1 Présentation des comptes annuels établis en normes françaises

26.3.1.1 Présentation des comptes annuels

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2016 que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

Le bilan actif fait apparaître un actif net immobilisé de 7 972 729 euros au 31 décembre 2016 (8 465 528 euros au 31 décembre 2015).

Le bilan passif fait apparaître un montant des capitaux propres s'élevant à 29 460 421 euros au 31 décembre 2016 (24 419 176 euros au 31 décembre 2015).

Le montant total des dettes de la Société s'élève à 12 545 609 euros au 31 décembre 2016 (12 535 743 euros au 31 décembre 2015).

Le total des produits d'exploitation s'élève pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 à 10 242 346 euros (5 232 832 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2015).

Le total des charges d'exploitation s'élève pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 à 26 556 143 euros (23 646 043 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2015).

Les charges d'exploitation se répartissent comme suit :

	2016	2015
Achats de matières premières et autres approvisionnements	-34 130	-40 700
Autres achats et charges externes	-16 033 348	-13 938 536
Impôts, taxes et versements assimilés	-226 879	-188 953
Salaires et traitements	-6 366 574	-6 047 174
Charges sociales	-2 402 354	-2 289 612
Amortissements et provisions	-1 486 079	-1 137 316
Autres charges	-6 780	-3 752
TOTAL	-26 556 143	-23 646 043

Jusqu'au 31 décembre 2014, la société ne comptabilisait pas ses engagements de retraite. Afin d'appliquer la méthode préférentielle, elle a décidé de changer de méthode et de constater la totalité de ses engagements de retraite sous forme de provision à compter du 31 décembre 2015. L'impact de ce changement de méthode comptable au 1^{er} janvier 2015 a été constaté directement en report à nouveau, soit une diminution des capitaux propres de 337 113 euros. L'impact sur le compte d'exploitation de l'exercice 2016 s'élève à -224 393 euros (-160 926 euros lors de l'exercice précédent).

Le résultat opérationnel ressort à (-) 16 313 797 euros en 2016 (contre (-) 18 413 211 euros lors de l'exercice précédent).

Le résultat financier pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 s'est élevé à 259 492 euros (210 682 euros lors de l'exercice précédent).

Les produits exceptionnels s'élèvent à 18 912 902 euros en 2016 (20 845 632 euros lors de l'exercice précédent), composés essentiellement de la subvention exceptionnelle accordée par AbbVie et de la quote-part de subvention d'investissement reprise au compte de résultat.

Après prise en compte du crédit d'impôt recherche brut (d'un montant de 4 154 865 euros en 2016 contre 3 482 565 euros lors de l'exercice précédent) et du CICE (d'un montant de 134 691 en 2016 euros contre 138 274 euros lors de l'exercice précédent), pour un total de crédit d'impôt s'élevant à 4 289 556 euros en 2016 (3 620 839 euros lors de l'exercice précédent), le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016 se traduit par un résultat de l'exercice de 5 595 737 euros (contre un résultat de l'exercice de 5 144 194 euros lors de l'exercice précédent).

26.3.1.2 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 9 445 644 euros et (-) 16 313 797 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 (contre 4 874 666 euros et (-) 18 413 211 euros lors de l'exercice précédent). La production vendue est la résultante du partenariat de recherche mis en place au démarrage de la Société avec la société AbbVie, dont un 2^{ème} jalon scientifique a été franchi avec succès, s'étant matérialisé par un versement complémentaire d'un million d'euros (soit un montant total de 2 500 000 euros, versement effectif début 2017), complété par un second partenariat de recherche et collaboration mis en place avec la société Boehringer Ingelheim et l'activité service qui se maintient sur 2016 (737 000 euros de production vendue en 2016 contre 812 000 euros en 2015).

La Société a également bénéficié en 2016 de 732 626 euros de subventions d'exploitation (ANR et EUROSTARS) contre 302 920 euros en 2015.

Le résultat exceptionnel atteint 17 936 587 euros en 2016 (contre 20 208 254 euros lors de l'exercice précédent) et est pour l'essentiel constitué des subventions exceptionnelles accordées par la société AbbVie. L'augmentation des charges exceptionnelles, de 338 937 euros, est exclusivement liée aux honoraires des conseils juridiques, financiers et d'audit dans le cadre du projet de levée de fonds, projet qui s'est concrétisé au premier trimestre 2017.

La subvention d'équipement reçue de 8 366 818 d'euros perçue à la création de la Société continue d'être reprise au même rythme d'amortissement que les immobilisations subventionnées (554 492 euros en 2016 contre 681 029 euros lors de l'exercice précédent).

Le montant de l'impôt sur les bénéfices s'élève au 31 décembre 2016 à 3 713 455 euros (contre 3 138 469 euros en 2015). Le crédit impôt recherche quant à lui est de 4 154 865 euros (contre 3 482 565 euros en 2015). Le CICE se maintient à 134 691 euros en 2016 contre 138 274 euros en 2015.

Le résultat de l'exercice s'établit à 5 595 737 euros en 2016 (contre 5 144 194 euros lors de l'exercice précédent).

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, le total de l'actif circulant s'élève à 35 074 724 euros dont un montant de trésorerie nette de 24 850 613 euros (respectivement 28 960 013 et 22 595 790 euros à la clôture de l'exercice précédent). Les dettes s'élèvent à 12 545 609 euros au 31 décembre 2016 (12 535 743 euros à la clôture de l'exercice précédent).

26.3.2 Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

1. États financiers

1.1. Bilan

1.1.1. Actif

En euros	31 décembre 2016			31 décembre 2015
	Brut	Amort / Provisions	Net	Net
Concessions, brevets et droits similaires	2 141 657	663 152	1 478 505	1 633 315
Autres immobilisations incorporelles	1 847 467	695 534	1 151 933	878 989
Immobilisations incorporelles	3 989 124	1 358 686	2 630 438	2 512 304
Terrains	172 000		172 000	172 000
Constructions	3 457 045	959 785	2 497 260	2 715 499
Instal. Techniques, matériel et out. Industriels	4 197 985	2 236 718	1 961 267	2 225 515
Autres immobilisations corporelles	875 081	550 662	324 419	370 928
Immobilisations en cours	2 600		2 600	88 884
Immobilisations corporelles	8 704 711	3 747 165	4 957 546	5 572 826
Immobilisations financières	385 953	1 208	384 745	380 398
ACTIF IMMOBILISE	13 079 788	5 107 059	7 972 729	8 465 528
Stocks	-	-	-	-
Clients et comptes rattachés	771 131		771 131	908 708
Fournisseurs débiteurs	87 778		87 778	46 360
Personnel	7 408		7 408	187
Etat, impôts sur les bénéfices	4 306 854		4 306 854	3 620 839
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	932 433		932 433	563 911
Autres créances	2 566 000		2 566 000	31 467
Avances et acomptes versés sur commandes	50 000		50 000	-
Valeur mobilières de placement	21 135 523	2 003	21 133 520	20 949 318
Disponibilités	3 717 093		3 717 093	1 646 472
Charges constatées d'avance	1 502 507		1 502 507	1 192 751
ACTIF CIRCULANT	35 076 727	2 003	35 074 724	28 960 013
Total Actif	48 156 515	5 109 062	43 047 453	37 425 541

1.1.2.Passif

En euros	Net au 31 décembre 2016	Net au 31 décembre 2015
Capital social ou individuel	100 300	100 300
Prime d'émission, de fusion, d'apport	1	1
Réserve légale	39 020	39 020
Report à nouveau	19 008 437	13 864 243
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	5 595 737	5 144 194
Subventions d'investissement	4 716 926	5 271 418
Capitaux propres	29 460 421	24 419 176
Provision pour risques	346 408	-
Provisions pour charges	695 015	470 622
Provisions pour risques et charges	1 041 423	470 622
<i>Emprunts</i>	<i>506 926</i>	<i>695 050</i>
<i>Découverts et concours bancaires</i>	<i>3 122</i>	<i>3 414</i>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	510 048	698 464
Emprunts et dettes financières divers	143 345	20 550
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 033 930	3 610 472
<i>Personnel</i>	<i>1 126 602</i>	<i>1 070 639</i>
<i>Organismes sociaux</i>	<i>880 771</i>	<i>948 852</i>
<i>Etat, impôts sur les bénéfices</i>	<i>576 101</i>	<i>482 370</i>
<i>Etat, taxes sur le chiffre d'affaires</i>	<i>191 937</i>	<i>17 729</i>
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	<i>165 850</i>	<i>159 758</i>
Dettes fiscales et sociales	2 941 262	2 679 348
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	243 640	10 250
Autres dettes	1 108 522	195 649
Produits constatés d'avance	4 564 862	5 321 010
DETTES	12 545 609	12 535 743
Total passif	43 047 453	37 425 541

1.2. Compte de résultat

En euros	2016	2015
PRODUITS		
Production vendue	9 445 644	4 874 666
Subvention d'exploitation	732 626	302 920
Autres produits	64 077	55 246
Total	10 242 346	5 232 832
CONSOMMATION MARCH & MAT		
Achat de mp & autres approv.	- 34 130	- 40 700
Autres achats et charges externes	- 16 033 348	- 13 938 536
Total	- 16 067 478	- 13 979 236
MARGE SUR MARCH & MAT	- 5 825 132	- 8 746 404
CHARGES		
Impôts, taxes et vers assim.	- 226 879	- 188 953
Salaires et traitements	- 6 366 574	- 6 047 174
Charges sociales	- 2 402 354	- 2 289 612
Charges de personnel	-	-
Amort. et provisions	- 1 486 079	- 1 137 316
Autres charges	- 6 780	- 3 752
Total	- 10 488 665	- 9 666 807
RESULTAT OPERATIONNEL	- 16 313 797	- 18 413 211
Produits financiers	381 848	344 816
Charges financières	- 122 356	- 134 134
RESULTAT FINANCIER	259 492	210 682
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	- 16 054 305	- 18 202 529
Produits exceptionnels	18 912 902	20 845 632
Charges exceptionnelles	- 976 315	- 637 378
RESULTAT EXCEPTIONNEL	17 936 587	20 208 254
Impôt sur les bénéfices	3 713 455	3 138 469
RESULTAT DE L'EXERCICE	5 595 737	5 144 194

2. Annexe aux états financiers

2.1. Faits marquants

Master Research Services Agreement

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.

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, le « **Partenariat 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.

Le Partenariat AbbVie a un terme fixé à 5 ans pouvant faire l'objet d'une extension par accord écrit des parties. AbbVie est en droit de résilier le Partenariat AbbVie en cas d'inexécution grave par la Société d'une de ses obligations. La résiliation prendra effet à l'issue d'un préavis de 60 jours à moins que la Société n'ait pu remédier à une telle inexécution.

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 deux programmes de recherche : le projet RORy pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet RORy que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes. Ces paiements complémentaires devront être payés par AbbVie à la Société même en cas de résiliation de ladite demande de prestation ou du Partenariat AbbVie si AbbVie décide de poursuivre le développement de produits issus du projet RORy.

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus du Partenariat AbbVie et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 82,5% et 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2015 et 2016.

Au cours de l'exercice 2016, la Société a atteint deux étapes scientifiques dans le cadre du partenariat Abbvie. L'atteinte de ces deux milestones a déclenché deux versements pour un montant cumulé de 4 500 000 euros dont un versement de 2 000 000 euros sur l'exercice 2016 et un versement de 2 500 000 euros le 10 février 2017. Ces paiements d'étape ont été reconnus en chiffre d'affaires car leur fait générateur, qui est l'atteinte de résultats scientifiques précis prévus au contrat, est avéré à la clôture de la période.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie en 2016 par rapport à 2015 est en diminution, la Société ayant continué le développement de ses activités de prestation de services qui sont indépendantes de ses activités de recherche proprement dites.

Research Collaboration and Licence Agreement

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 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 500 000 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.

Au 31 décembre 2016, le chiffre d'affaires de 1 000 008 euros réalisé avec BI comprend les montants suivants:

Paiement initial : Un montant de 333 333 euros a été reconnu en chiffre d'affaires sur la période (sur un montant de paiement initial de 500 000 euros). En effet, ce paiement correspond en substance à la rémunération des compétences, outils, capacités de recherches, et du stock biologique qui doit être mis à disposition du programme de recherche pendant les phases 1 et 2. En conséquence seule la part du paiement initial correspondant aux huit mois de recherches réalisées sur la période (Mai à Décembre 2016) a été reconnue.

Rémunération des ETP : 666 675 euros de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme de recherche à partir du 2 Mai 2016.

Transformation de la Société et division du capital social

L'assemblée générale des masses du 31 mai 2016 a décidé la transformation de la Société en Société Anonyme à conseil d'administration avec effet à compter du 31 mai 2016. La Société conserve sa personnalité juridique et continue d'exister dans sa forme nouvelle sans aucun changement de son actif et passif, ni de la date de clôture de son exercice. De nouveaux statuts ont été validés par cette assemblée suite à cette transformation.

Par ailleurs, l'assemblée a décidé la division par 100 de la valeur nominale des actions de la Société et donc la multiplication par 100 du nombre total desdites actions, le nominal de chaque action se voyant attribuer, pour chaque action de 1 euro de nominal précédemment détenue, 100 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro chacune. Le montant total du capital social de la Société reste inchangé.

En conséquence de la division du nominal des actions, les titulaires de BSPCE et BSA se sont vus attribuer, pour chaque action d'une valeur nominale de 1 euro à laquelle leurs BSPCE et leurs BSA donnaient le droit

de souscrire avant l'adoption de la présente décision, 100 actions d'une valeur nominale de 0,01 euro chacune.

Introduction en bourse – Coûts de transaction encourus sur l'exercice

Dans le cadre de son introduction en bourse intervenue au premier trimestre 2017 (cf. note 2.4.6. Événements postérieurs à la clôture), la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016, à hauteur de 1 389 937 euros. La méthode de comptabilisation de ces frais pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 est détaillée en note 2.4.2. Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital.

Sur l'exercice 2016 ces coûts de transaction ont entraîné la constatation d'une charge exceptionnelle de 970 039 euros, et la constatation d'une charge constatée d'avance de 419 898 euros, portée à l'actif dans le poste « Immobilisations incorporelles en cours ».

Contrôle fiscal

La Société fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015.

La vérification de comptabilité est toujours en cours.

Concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013, l'administration fiscale a adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par Abbott dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement au regard de la taxe sur les salaires. Le montant de la proposition de rectification s'élève à 611 K€ (majorations et intérêts de retard et compris).

La Société a contesté cette proposition de rectification par un courrier envoyé le 14 février 2017 à l'administration fiscale, et reste en attente de réponse. Ce courrier détaille notamment les éléments de fait et de droit en raison desquels la Société conteste les chefs de redressements notifiés et sollicite l'abandon pur et simple de la procédure de rectification.

Par ailleurs, il est précisé qu'aux termes d'un Additional Agreement annexé à l'Asset Purchase Agreement, Abbott s'est engagé à indemniser la Société dans les conditions qui y sont décrites à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement comptable de la subvention versée par Abbott sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. En conséquence, aucun montant n'a été provisionné dans les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2016 concernant cette proposition de rectification.

En revanche, des informations supplémentaires concernant l'impact sur ces états financiers du rapport d'expertise sur le CIR produit par la Délégation régionale à la recherche et à la technologie (DRRT) sont données en note 2.4.6. Événements postérieurs à la clôture.

Autres faits marquants

Les faits marquants relatifs à la l'exercice 2016 sont les suivants :

- l'étude de phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337) a été mise en place au premier semestre 2016 et a démarré au début du deuxième semestre 2016 avec les soumissions réglementaires, entraînant une augmentation des charges opérationnelles et notamment des frais d'étude sur la période.

- l'étude de Phase IIb FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) chez des patients atteints de sclérodermie systémique avec IVA 337, lancée en octobre 2015, s'est accélérée au cours de l'exercice 2016, notamment dans le recrutement des patients, provoquant une augmentation des dépenses d'études sur la période.

2.2. Changements de méthodes comptables

En 2016, les dépenses non encore facturées par les fournisseurs ont été enregistrées en Charges à payer. Auparavant ces dépenses figuraient en Factures non parvenues.
Enregistrement de la tva à payer dans les comptes 445860 et 445870 conformément à ce qui est prévu par le plan comptable général.

2.3. 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 :

2.3.1. 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. En 2012, une revue complète des durées de vie des immobilisations acquises avait été faite.

- 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

2.3.2. Immobilisations incorporelles

Les frais de recherche ne sont pas activés par la société.

Les composants chimiques sont portés à l'actif du bilan et font l'objet d'un amortissement sur 13 ans.

2.3.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières concernent des nantissements consentis auprès des banques et venant en contrepartie des emprunts souscrits en cours d'exercice.

Ces immobilisations s'élèvent à 385 953 euros. Elles ont la nature de compte à terme rémunérés.

2.3.4.Stocks

Les achats ne sont pas activés en stock. Ils sont enregistrés en charge directement. Les articles non consommés lors de l'établissement du bilan sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance. Un inventaire physique a été réalisé.

2.3.5.Créances

Les créances sont valorisées à la valeur nominale.

2.3.6.Disponibilités

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal.

2.3.7.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

En 2016, Inventiva a négocié deux contrats de découvert.

Le premier, d'une valeur d'un million d'euros, a été souscrit avec le Crédit Agricole. Il se matérialise sous la forme d'un billet à ordre, lequel billet à ordre est assorti du nantissement de 34.080 parts d'OPCVM déjà détenues au 31 décembre 2015, pour une valeur de 502 866.76 euros.

Le second, d'une valeur de deux millions d'euros, a été souscrit avec la Société Générale. Ce découvert est assorti d'un nantissement imputé sur le compte à terme pour une valeur équivalente.

2.3.8.Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires est constaté à la réalisation des travaux au fur et à mesure de l'avancement de ceux-ci. La constatation suit généralement les échéances contractuelles. Une ventilation par pays du chiffre d'affaires est proposée au paragraphe 2.6.1.

2.3.9.Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation

Les charges d'exploitation sont enregistrées à leur prix d'achat.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euro.

2.3.10. 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.

2.3.11. 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. Le montant de l'engagement existant au 31 décembre 2014 a été constaté dans les comptes via le report à nouveau, et ce pour un montant de 337 K€.

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 1.36 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;
- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche l'âge ;
- Table de mortalité utilisée : TGH/TGF05

2.4. Autres informations

2.4.1. Ouverture du capital social

Le capital social a été ouvert aux salariées avec la mise en place de BSPCE.

- 9 027 BSPCE ont été mis en place le 13 décembre 2013.
- 2 196 BSPCE ont été mis en place le 21 mai 2015.
- 470 BSPCE sont devenus caduques au 31 décembre 2015 du fait du départ de 3 salariés.
- 1 500 BSA ont été mis en place le 21 mai 2015.
- 20200 BSPCE (soit 202 avant dilution) sont devenus caduques au 31 décembre 2016 du fait du départ de 4 salariés.

Aucun des bons n'a été exercé au 31 décembre 2016.

Le nombre de BSPCE/BSA présentés dans les tableaux ci-dessous tient compte d'une multiplication par 100 suite à la décision de l'AG des masses (cf note 2.1. Faits marquants).

BSPCE - Quantité						Total
	2 012	2 013	2 014	2 015	2 016	cumulé
Mis en place	0	902 700	0	219 600	0	1 122 300
Devenus caduques*	0	0	0	-47 000	-20 200	-67 200
TOTAL par année	0	902 700	0	172 600	-20 200	1 055 100

BSA - Quantité						Total
	2 012	2 013	2 014	2 015	2 016	cumulé
Mis en place	0	0	0	150 000	0	150 000
Devenus caduques	0	0	0	0	0	0
TOTAL par année	0	0	0	150 000	0	150 000

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2016, les BSPCE en cours sont au nombre de 1 055 100, la parité étant de 1 BSPCE pour 1 action ; 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 :

- 0.5850 euros, dont 0.5750 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013
- 0.6700 euros, dont 0.6600 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 du plan de BSA

Au 31 décembre 2015, les BSA en cours sont au nombre de 150 000, la parité étant de 1 BSA pour 1 action. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0.6700 euros, dont 0.6600 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.

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.

Au 31 décembre 2016, les BSPCE et les BSA ne sont pas considérés comme dilutifs.

2.4.2. Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital

Affectation comptable coûts IPO	2015	2016	TOTAL
Immobilisations incorporelles <i>En vue diminution Prime Emission</i>	137 240	419 898	557 138
Charges exceptionnelles	635 230	970 039	1 605 269
Total	772 470	1 389 937	2 162 407

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté en 2016 des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital ayant eu lieu au premier trimestre 2017. La part de ces frais déjà encourus sur les exercices, respectivement clos le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2015, a été comptabilisée dans les comptes comme suit :

- Les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital prévue en 2017 ont été portés à l'actif du bilan en immobilisation incorporelles en cours. Ces coûts seront déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée.
- Les autres coûts de transaction marginaux qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital ont été passés en charges exceptionnelles.
- Les coûts de transaction marginaux communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2017 ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre l'estimation du nombre d'actions nouvelles à émettre par rapport au nombre d'actions existantes.

2.4.3. Crédit d'impôt compétitivité emploi

Le CICE 2015 a servi au financement de matériel de recherche. Pour 2016 le CICE s'élève à 134 691 euros.

2.4.4. 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.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée dans un compte 699 100 au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles. Pour l'exercice 2016, il s'élève à 4 154 865 euros.

2.4.5.Engagement hors bilan

Engagements reçus

Ligne de découvert autorisé

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 000 euros auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêts est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Ligne de découvert autorisé - 2

En 2016, Inventiva a négocié un contrat de découvert avec le Crédit Agricole qui se matérialise sous la forme d'un billet à ordre d'un montant d'un million d'euros à un taux d'E3M+0.50%. Ce billet à ordre est assorti du nantissement de 34.080 parts d'OPCVM déjà détenues au 31 décembre 2015, pour une valeur de 502 866,76 euros.

Au 31 décembre 2016, aucun billet à ordre n'est tiré.

Ligne de découvert autorisé - 3

En 2016, Inventiva a négocié un contrat de découvert avec la Société Générale d'un montant de deux millions d'euros. Une somme de deux millions d'euros est bloquée au compte à terme par la Société Générale à titre de nantissement de créance.

Au 31 décembre 2016, aucun découvert en cours sur le compte courant de la Société Générale.

Contrats de mise à disposition de locaux et équipements

En 2015, la Société s'est engagée envers deux autres sociétés à mettre à disposition des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter de fin 2015. Les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 217 526 euros au 31 décembre 2016.

En 2016, Inventiva s'est engagée auprès d'une troisième société à mettre à sa disposition des locaux et des équipements pour une durée de 24 mois à compter du 1^{er} avril 2016. Les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 47 928 euros au 31 décembre 2016.

Engagements donnés

Néant

2.4.6.Evènements post-clôture

Introduction en bourse de la Société

L'introduction en bourse de la Société sur Euronext Paris au premier semestre 2017 a été réalisée dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert (« OPO ») et d'un Placement Global, permettant à la Société de lever environ 48 M€ par voie d'augmentation de capital (après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 6,7%. Ce montant pourra être porté à environ 50,4 M€ en cas d'exercice intégral de l'option de surallocation.

Le début des négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris est intervenu le 15 février 2017.

Contrôle fiscal – Crédit Impôt Recherche

Dans le cadre du contrôle fiscal évoqué en note 2.1. Faits marquants, la Société a reçu en février 2017 un rapport d'expertise de la Délégation Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT) présentant les résultats de l'analyse menée sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Le document reçu par la Société n'est pas une proposition de rectification et n'indique donc aucun montant potentiel de redressement. La synthèse du rapport d'expertise remet en cause l'éligibilité de certaines natures de dépenses de sous-traitance. Suivant la réception de ce rapport, la Société prépare une réponse à la DRRT. La Société estime toutefois qu'une sortie de ressources liée à une obligation actuelle à la date de clôture 31 décembre 2016 est probable. La Société a estimé le montant de l'obligation à 346 408 euros et en conséquence, a comptabilisé une provision pour ce montant dans les états financiers au 31 décembre 2016.

Ce montant correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de cette obligation à la date d'approbation des comptes par le management de la Société.

Obtention brevet US IVA 336

Inventiva a obtenu en février 2017 un brevet aux Etats-Unis protégeant l'utilisation d'IVA336 pour le traitement de la MPS VI. Un brevet visant à protéger la même indication thérapeutique a déjà été approuvée en Europe et des demandes similaires sont en cours d'examen dans une vingtaine d'autres pays. Tous ces brevets expireront en octobre 2034. Dans certains pays (notamment Europe, Etats-Unis, Japon) la durée de vie des brevets pourrait être prolongée de cinq ans au maximum pour compenser, le cas échéant, le temps nécessaire pour réaliser les essais cliniques et obtenir une autorisation de mise sur le marché d'IVA336.

2.5. Notes relatives au bilan

2.5.1. Immobilisations

En euros	1er janvier 2016	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2016
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 481 389	507 809	74	3 989 125
Immobilisations incorporelles brutes	3 481 389	507 809	74	3 989 125
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 295 590	-	5 885	3 289 705
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	167 338	-	-	167 338
Installations techniques, matériel et outillage	4 053 113	146 321	1 450	4 197 984
Installations générales, agencements, aménagements	427 152	5 490	-	432 642
Matériel de bureau, informatique, mobilier	367 943	74 500	-	442 443
Immobilisations corporelles en cours	88 884	2 600	88 884	2 600
Immobilisations corporelles brutes	8 572 020	228 910	96 219	8 704 712
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	385 210	743	-	385 953
Immobilisations financières brutes	385 210	743	-	385 953
TOTAL GENERAL	12 438 619	737 462	96 292	13 079 789

2.5.2. Amortissements

En euros	1er janvier 2016	Dotations	Reprises	31 décembre 2016
Frais d'établissement et de développement		-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	- 969 085	- 389 674,46	74,00	- 1 358 685
Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles	- 969 085	- 389 674,46	74,00	- 1 358 685
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	- 716 380	- 200 682,01	1 574,60	- 915 487
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	- 31 051	- 13 246,74	-	- 44 298
Installations techniques, matériel et outillage	- 1 827 600	- 409 569,73	451,72	- 2 236 718
Installations générales, agencements, aménagements	- 220 202	- 65 835,26	-	- 286 037
Matériel de transport	-	-	-	-
Matériel de bureau, informatique, mobilier	- 203 961	- 60 662,98	-	- 264 624
Emballages récupérables et divers	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles	- 2 999 194	- 749 997	2 026	- 3 747 164
TOTAL GENERAL	- 3 968 279	- 1 139 671	2 100	- 5 105 850

2.5.3. Créances et dettes

31 décembre 2016

Etat des créances	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	385 953	-	385 953
Clients douteux ou litigieux	-	-	-
Autres créances clients	771 131	771 131	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	6 622	6 622	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	786	786	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	4 306 854	4 306 854	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	932 433	932 433	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-
Débiteurs divers	2 566 000	2 566 000	-
Charges constatées d'avance	1 502 507	1 488 349	14 158
Créances	10 472 286	10 072 175	400 111
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

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	3 122	3 122	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	506 926	142 624	364 301	-
Emprunts et dettes financières divers	143 345	2 903	140 442	-
Fournisseurs et comptes rattachés	3 033 930	3 033 930	-	-
Personnel et comptes rattachés	1 126 602	1 126 602	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	880 771	880 771	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	576 101	576 101	-	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	191 937	191 937	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	165 850	165 850	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	243 640	243 640	-	-
Groupe et associés	-	-	-	-
Autres dettes	1 108 522	1 108 522	-	-
Dettes représentatives de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	4 564 862	4 564 862	-	-
Dettes	12 545 608	12 040 865	504 743	-
Emprunts souscrits en cours d'exercice	117 556			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	188 124			
Emprunts et dettes contractés auprès d'associés	-			

2.5.4.Détail des produits à recevoir

	31 décembre
En euros	2016
Clients - Factures à émettre	-
Clients et comptes rattachés	-
Charges sociales	786
Fournisseurs - avoirs à recevoir	56 893
Autres créances	57 679
Divers - Produits à recevoir	2 566 000
Intérêts courus à recevoir	18 059
Banques, établissements financiers	18 059
Produits à recevoir	2 641 738

2.5.5.Détail des charges à payer

	31 décembre
En euros	2016
Fournisseurs - Factures à recevoir	511 025
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	511 025
Fournisseurs d'immobilisation - Factures à recevoir	243 640
Dettes sur immobilisations	243 640
Provision congés payés	459 212
Provision repos mensuel	-
Provision bonus	337 738
Dettes sur intéressement	241 072
Personnel - salaires à payer	88 580
Provision charges congés payés	197 094
Provision charges repos mensuel	-
Personnel - charges sur salaires à payer	231 854
Etat - charges à payer	165 850
Dettes fiscales et sociales	1 721 400
Divers charges à payer	-
Charges à payer Etudes cliniques FASST	465 604
Charges à payer projets scientifiques	402 994
Charges à payer frais généraux	218 260
Autres dettes	1 086 858
Intérêts courus à payer	3 122
Intérêts courus sur disponibilités	3 122
Charges à payer	3 566 045

2.5.6.Détail des charges et produits constatés d'avance

	31 décembre
En euros	2016
Charges constatées d'avance - exploitation	1 502 507
CCA d'exploitation	1 502 507

En euros	31 décembre 2016
Produits constatés d'avance - exploitation	1 678 435
PCA d'exploitation	1 678 435
Produits constatés d'avance - exceptionnel	2 886 427
PCA d'exploitation	2 886 427
TOTAL PCA	4 564 862

2.5.7. Tableau de variation des capitaux propres

En euros	Montant début d'exercice	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Capital souscrit versé	100 300	-	-	100 300
Bsa	1	-	-	1
Résultat	5 144 194	5 595 737	- 5 144 194	5 595 737
Réserve légale	39 020	-	-	39 020
Report à nouveau	13 864 243	5 144 194	-	19 008 437
Subvention d'équipement reçue	8 366 818	-	-	8 366 818
Subvention inscrite au résultat	- 3 095 400	- 554 492	-	- 3 649 892
Capitaux propres	24 419 176	10 185 439	- 5 144 194	29 460 421

2.5.8. Composition du capital social

Catégorie de titres	Nombre de titres			Valeur nominale
	à la clôture de l'exercice	créés pendant l'exercice	remboursés pendant l'exercice	
Actions ordinaires	10 030 000			0,01 euros

2.5.9. Provisions pour risques et charges

En euros	01/01/2016	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Indemnité départ retraite	470 622	224 393	-	695 015
Provision pour impôt		346 408		346 408
Provisions R&C	470 622	570 801	-	1 041 423

2.5.10. Emprunts

En 2015, Inventiva a souscrit 3 emprunts. Ces derniers font l'objet de nantissements :

- Un emprunt de 285 000 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.
- Un emprunt de 178 300 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.
- Un emprunt de 254 000 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.

Désignation	Capital restant dû au début de l'exercice	Emprunt souscrit au cours de l'exercice	Versements échus au cours de l'exercice			Capital restant dû à la clôture de l'exercice			
			Total	Capital	Intérêts	Total	à - 1 an	+ 1 à - 5 ans	à + 5 ans
CA Prêt MT entreprises	47 222		47 222	47 222	0	0			
CA 285 000 euros	248 077		58 933	55 996	2 937	192 081	56 740	135 341	
CIC 178 300 euros	158 180		37 036	34 903	2 133	123 278	35 430	87 848	
SG 254 000 euros	241 570		51 971	50 002	1 968	191 567	50 454	141 113	
TOTAL	695 050	0	195 162	188 124	7 038	506 926	142 624	364 301	0

Aucun nouvel emprunt n'a été souscrit sur 2016.

2.6. Notes relatives au compte de résultat

2.6.1. Ventilation du montant net de chiffre d'affaires

Ventilation chiffre d'affaires par marchés géographiques	2016	2015
US	7 537 738	4 063 297
UE	1 079 524	136 134
France	828 382	673 915
Reste du Monde		1 320
TOTAL	9 445 644	4 874 666

2.6.2. Charges et produits exceptionnels

Nature des charges	Montants
Honoraires relatifs au projet de financement	970 039
Pénalités - amendes	120
Valeur nette comptable des actifs cédés	6 156
TOTAL GENERAL	976 315

Nature des produits	Montants
Subvention exceptionnelle	18 342 360
QP subvention équipements virée au compte de résultat	554 492
Cession actifs	16 050
TOTAL GENERAL	18 912 902

2.6.3. Transferts de charges

Nature des transferts	Montants
Avantages en nature	41 116
Remboursement assurance	2 365
OPCA refacturation formations	11 087
Subvention Pôle emploi	8 000
Nature des transferts	Montants
Prime apprentissage	1 000
Remboursement Apgis-mutuelle prévoyance	440
Divers	
TOTAL GENERAL	64 008

Effectif moyen

Effectif	Personnel salarié	Personnel mis à disposition
Cadres	46,3	
Cadres dirigeants	2,0	
Employés	2,7	4,3
Ouvriers	2,0	3,7
Techniciens / Agents de maîtrise	55,9	
TOTAL GENERAL	108,9	8,0

2.6.4. Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Répartition	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	- 16 054 305		- 16 054 305
Résultat exceptionnel à court terme	17 936 587	- 3 713 455	21 650 042
TOTAL GENERAL	1 882 282	- 3 713 455	5 595 737

26.3.3 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux audités de la société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

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 2016

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Inventiva S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. 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.

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.

Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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 documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 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.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris La Défense, le 21 avril 2017

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud
Associé

26.3.4 Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours des cinq derniers exercices

	2012	2013	2014	2015	2016
I. Situation financière en fin d'exercice					
a) Capital social	101 300	101 300	101 300	101 300	101 300
b) Nombre d'actions émises	100 300	0	0	0	0
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
II. Résultat global des opérations effectives					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	1 015 741	3 064 514	3 282 921	4 874 666	9 445 644
b) Bénéfices avant impôts, amortissements et provisions	4 212 529	8 059 985	5 879 513	3 143 041	3 368 361
c) Impôts sur les bénéfices	2 985 890	-82 465	-1 828 083	-3 138 469	-3 713 455
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	780 392	6 958 132	6 501 852	5 144 194	5 595 737
e) Montant des bénéfices distribués	0	0	0	0	0
III. Résultat des opérations réduit à une seule action					
a) Bénéfices après impôts, mais avant amortissements et provisions	12	81	77	63	71
b) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	8	69	65	51	56
c) Dividende versé à chaque action	0	0	0	0	0
IV. Personnel					
a) Nombre de salariés	82	92	104	106	108
b) Montant de la masse salariale	1 823 758	5 256 852	5 610 552	6 047 174	6 366 574
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres, etc.)	530 541	2 091 324	2 266 438	2 289 612	2 402 354

26.3.5 Informations sur les délais de paiement des clients et des fournisseurs

Les dettes fournisseurs sont décomposées par date d'échéance :

31/12/2016	Libellé	Echues	Non échues			TOTAL
			A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	
	Fournisseurs	262 649	2 038 222	141 148	-	2 442 019
	Fournisseurs - Factures non parvenues	-	511 025	-	-	511 025
	TOTAL	262 649	2 549 247	141 148	-	2 953 044

31/12/2015	Libellé	Echues*	Non échues			TOTAL
			A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	
	Fournisseurs	169 148	2 149 988	221 236	128 173	2 668 545
	Fournisseurs - Factures non parvenues	-	904 568	-	-	904 568
	TOTAL	169 148	3 054 556	221 236	128 173	3 573 113

* Le fournisseur n'a pas prélevé l'échéance de décembre

Les deux tableaux ci-après présentent un détail des factures reçues non réglées à la date de clôture 2016 dont le terme est échu :

	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice 2016 dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
Fournisseurs	10	339 475	336 423	0	1 295
Montant total des achats HT de l'exercice		15 967 479	15 967 479	15 967 479	15 967 479
%	10	2,13%	2,11%	0,00%	0,01%

	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice 2016 dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
Keyrus	1	35 322	35 322		
Delpharm	1	1 757		1 757	
Fiducial	1	1 295			1 295
Pivotal	7	301 101	301 101		
TOTAL	10	339 475	336 423	1 757	1 295

Les deux tableaux ci-après présentent un détail des factures émises non réglées à la date de clôture 2016 dont le terme est échu :

	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice 2016 dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
Clients	1	45	45	0	0
Montant total du chiffre d'affaires HT de l'exercice		9 445 644	9 445 644	9 445 644	9 445 644
%	1	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice 2016 dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
Seteo	1	45	45		
TOTAL	1	45	45	0	0

26.3.6 Tableau des honoraires des commissaires aux comptes

	2016		2015	
	Montant	%	Montant	%
Certification et examen limité semestriel des comptes individuels				
• Émetteur	132 000	38%	21 800	22%
• Filiales intégrées globalement				
<i>Sous-total</i>	<i>132 000</i>	<i>38%</i>	<i>21 800</i>	<i>22%</i>
Services autres que la certification des comptes				
• Émetteur	215 000	62%	78 500	78%
• Filiales intégrées globalement				
<i>Sous-total</i>	<i>215 000</i>	<i>62%</i>	<i>78 500</i>	<i>78%</i>
TOTAL	347 000	100%	100 300	100%

26.4 GLOSSAIRE

α-synucléine : protéine du cerveau humain impliquée dans la pathophysiologie de la maladie de Parkinson.

Adipocyte : un adipocyte est une cellule de stockage de la graisse

Adipokine : cytokines qui sont synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux, elles peuvent avoir des propriétés pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

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 : PPAR α , PPAR δ et PPAR γ .

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Adénoïdectomie : l'adénoïdectomie est l'ablation chirurgicale des végétations adénoïdes

Anti-prolifératif : prévient ou bloque la prolifération de cellules.

B-Crosslaps : le B-Crosslaps (CTX) est un marqueur du remodelage osseux, son augmentation indique une destruction exagérée de l'os.

BLP : Best Laboratory Practices

Cellules souches hématopoïétiques : 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.

Chirurgie bariatrique : la chirurgie bariatrique est un type de chirurgie consistant à restreindre l'absorption des aliments, diminuant, de fait, l'apport calorique journalier. Elle apporte un remède chirurgical à l'obésité.

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.

Enzymes lipogéniques : enzymes hépatiques responsables de la synthèse des triglycérides.

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 Assessment 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 B : les lymphocytes B, ou cellules B, sont des globules blancs particuliers faisant partie des lymphocytes. Ils sont responsables de l'immunité humorale et fabriquent les immunoglobulines appelées anticorps.

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.

Maladie de Raynaud ou phénomène de Raynaud : En médecine, la maladie de Raynaud ou le syndrome de Raynaud fait référence à un débit sanguin excessivement réduit en réponse à un stress froid ou émotionnel, provoquant la décoloration des doigts, des orteils et occasionnellement d'autres zones. Si la cause du trouble est idiopathique, on l'appelle maladie de Raynaud (également appelé Raynaud primaire); si le syndrome est secondaire à une autre maladie comme la sclérose systémique, la sclérodermie ou d'autres troubles du tissu conjonctif, on le nomme correctement phénomène de Raynaud (Raynaud secondaire).

Modulation épigénétique : la modulation épigénétique de l'expression des gènes est un processus dynamique et réversible qui crée 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.

Myringotomie : intervention chirurgicale permettant de pratiquer une ouverture pour évacuer du liquide.

NSD2 : enzyme épigénétique qui contrôle la méthylation de la lysine 39 de l'histone 3.

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.

Récepteur CB2 : les récepteurs CB2 agissent en antagonistes des récepteurs protéine G et semblent être responsables de l'effet anti-inflammatoire.

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.

ROR γ : Récepteur nucléaire contrôlant la différenciation des cellules Th17 et la sécrétion des cytokines inflammatoires IL17A, IL17F et IL22.

Sclérose systémique : La sclérose systémique ou sclérodermie systématique est une maladie du tissu conjonctif ou auto-immune. Elle se caractérise par un épaissement de la peau provoqué par l'accumulation de collagène et par des blessures sur les petits vaisseaux sanguins. Il existe deux formes se chevauchant. La sclérodermie cutanée limitée est limitée à la peau du visage, des mains et des pieds. La sclérodermie cutanée diffuse couvre davantage que la peau et elle risque de se propager aux organes viscéraux, y compris les reins, le cœur, les poumons et l'appareil gastro-intestinal.

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.

Transforming Growth factor- β : le *Transforming Growth factor- β* constitue une famille de cytokines multi-fonctionnelles qui régulent la croissance et la différenciation des cellules.

Translocation chromosomique : anomalie chromosomique provoquée par une réorganisation de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues.

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.

26.5 RESOLUTIONS PROPOSEES A L'ASSEMBLEE GENERALE DU 29 MAI 2017

Avis de réunion à l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire du 29 mai 2017

Mesdames et Messieurs les actionnaires de la société INVENTIVA sont informés que l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire doit être réunie le **29 mai 2017 à 14 heures**, à l'Hôtel Océania le Jura, (Salon Pasteur), 14, avenue Foch – 21000 Dijon, France. L'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire aura pour objet de délibérer sur l'ordre du jour suivant :

Ordre du jour

Lecture des rapports du Conseil d'administration et du Commissaire aux comptes ;

A titre ordinaire

1. Approbation des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 ;
2. Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016 ;
3. Amortissements et dépenses relevant de l'article 39-4 du Code général des impôts au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 ;
4. Convention réglementée au bénéfice de M. Frédéric Cren ;
5. Conventions réglementées au bénéfice de M. Pierre Broqua ;
6. Fixation du montant des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil d'administration ;
7. Approbation des éléments de la politique de rémunération de M. Frédéric Cren en qualité de Président-Directeur général ;
8. Approbation des éléments de la politique de rémunération de M. Pierre Broqua en qualité de Directeur général délégué ;
9. Autorisation consentie au Conseil d'Administration d'acheter les actions de la Société ;

A titre extraordinaire

10. Autorisation consentie au Conseil d'Administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions ;
11. 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 ;
12. 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 ;
13. 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 ;
14. 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 ;
15. 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 ;
16. 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 ;
17. 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 ;
18. 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 ;
19. Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires 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 ;
20. Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes.
21. Modification du plafond de l'autorisation donnée au Conseil d'Administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou à certains mandataires sociaux ;
22. 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 ;
23. 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 de catégories de personnes ;
24. 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 ;

A titre ordinaire

25. Pouvoirs pour l'accomplissement des formalités.

PROJET DE TEXTE DES RÉSOLUTIONS SOUMISES AU VOTE DE L'ASSEMBLÉE
GÉNÉRALE

RESOLUTIONS A TITRE ORDINAIRE

PREMIERE RESOLUTION (*Approbation des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport de gestion du Conseil d'Administration, ainsi que du rapport général du Commissaire aux comptes,

Approuve les comptes sociaux de l'exercice 2016 tels qu'ils ont été présentés, comportant le bilan, le compte de résultat et l'annexe, ainsi que les opérations traduites dans ces comptes et résumées dans ces rapports, faisant apparaître un bénéfice de 5 595 737 euros.

DEUXIEME RESOLUTION (*Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport de gestion du Conseil d'Administration, ainsi que du rapport général du Commissaire aux comptes,

Après avoir constaté que les comptes annuels font apparaître un bénéfice net comptable de 5 595 737 euros,

Décide d'affecter ce bénéfice net comptable en totalité au compte « Report à Nouveau », dont le montant passe ainsi d'un solde créditeur de 19 008 438 euros à un solde créditeur de 24 604 175 euros.

Prend acte qu'il n'a été distribué aucun dividende depuis la constitution de la Société.

TROISIEME RESOLUTION (*Amortissements et dépenses relevant de l'article 39-4 du Code général des impôts au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport de gestion du Conseil d'Administration,

Approuve, en application de l'article 223 quater du Code général des impôts, les dépenses et charges non déductibles pour l'établissement de l'impôt, visées au 4 de l'article 39 dudit Code, et qui s'élèvent pour l'exercice 2016 à un montant de 8 998 euros, ainsi que l'impôt supporté à raison de ces mêmes dépenses et charges, qui ressort à 2 999 euros.

QUATRIEME RESOLUTION (*Convention réglementée au bénéfice de M. Frédéric Cren*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport spécial du Commissaire aux comptes sur les conventions visées aux articles L.225-38 et suivants du Code de commerce, **Approuve** ce rapport et la convention au bénéfice de M. Frédéric Cren qui s'est poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, étant précisé que M. Frédéric Cren ne prend pas part au vote de la présente résolution.

CINQUIEME RESOLUTION (*Conventions réglementées au bénéfice de M. Pierre Broqua*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport spécial du Commissaire aux comptes sur les conventions visées aux articles L.225-38 et suivants du Code de commerce, et particulièrement l'article L.225-42-1 du Code de commerce.

Approuve ce rapport et la convention au bénéfice de M. Pierre Broqua qui s'est poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016. **Approuve** la prise en charge par la société Inventiva des cotisations d'assurance au titre de la Garantie Sociale des Chefs d'entreprise (GSC) concernant M. Pierre Broqua, étant précisé que M. Pierre Broqua ne prend pas part au vote de la présente résolution

SIXIEME RESOLUTION (*Fixation du montant annuel des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil d'Administration*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport de gestion du Conseil d'Administration,

Fixe, jusqu'à décision contraire, le montant annuel des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil d'administration à 280 000 euros.

SEPTIEME RESOLUTION (*Approbation des éléments de la politique de rémunération de M. Frédéric Cren en qualité de Président-Directeur général*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration établi en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce,

Approuve les principes et 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 à M. Frédéric Cren, au titre de l'exercice qui sera clos le 31 décembre 2017, en raison de son mandat en qualité de Président du Conseil d'administration et Directeur Général, tels qu'il sont détaillés dans le rapport joint au rapport de gestion, présenté dans le document de référence

HUITIEME RESOLUTION (*Approbation des éléments de la politique de rémunération de M. Pierre Broqua en qualité de Directeur général délégué*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration établi en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce,

Approuve les principes et 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 à M. Pierre Broqua, au titre de l'exercice qui sera clos le 31 décembre 2017, en raison de son mandat en qualité de Directeur Général Délégué, tels qu'il sont détaillés dans le rapport joint au rapport de gestion, présenté dans le document de référence

NEUVIEME RESOLUTION (*Autorisation consentie au Conseil d'administration d'acheter les actions de la Société*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration,

1. Autorise le Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, 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'Autorité des marchés financiers (AMF), de la réglementation européenne applicable aux abus de marché et aux pratiques de marché admises par l'AMF, à acheter, en une ou plusieurs fois et aux époques qu'il fixera, un nombre d'actions ordinaires de la Société ne pouvant excéder :

- 10 % du nombre total des actions composant le capital social, à quelque moment que ce soit.

Ces pourcentages s'appliquent à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à la présente Assemblée et lorsque les actions sont rachetées pour favoriser la liquidité dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la période d'autorisation.

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.

2. Décide que l'acquisition de ces actions ordinaires pourra être effectuée afin :

- 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.

3. Décide que le prix unitaire maximal d'achat ne pourra pas être supérieur, hors frais, à dix-sept euros (17 €) (ou la contre-valeur de ce montant à la même date dans toute autre monnaie). Le Conseil d'Administration pourra toutefois, en cas d'opérations sur le capital de la Société, notamment de modification de la valeur nominale de l'action ordinaire, d'augmentation de capital par incorporation de réserves suivie de la création et de l'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distributions des réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, ajuster le prix maximal d'achat susvisé afin de tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.

4. Décide que l'acquisition, la cession ou le transfert de ces actions pourront être effectués et payés par tous moyens autorisés par la réglementation en vigueur ou qui viendrait à l'être, sur un marché réglementé, sur un système multilatéral de négociation, auprès d'un internalisateur systématique ou de gré à gré, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs, par le recours à des options ou autres instruments financiers à terme ou contrat à terme, ou à des bons ou, plus généralement, à des valeurs mobilières donnant droit à des actions de la Société, aux époques que le Conseil d'Administration appréciera.

5. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation, aux fins de procéder, dans le respect des dispositions légales et réglementaires concernées, aux réallocations permises des actions rachetées en vue de l'un des objectifs du programme à un ou plusieurs de ses autres objectifs, ou bien à leur cession, sur le marché ou hors marché.

6. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation, pour décider et mettre en œuvre la présente autorisation et en arrêter les modalités dans les conditions légales et de la présente résolution, et notamment pour passer tous ordres de bourse, conclure tous accords, notamment pour la tenue des registres d'achats et de ventes d'actions, effectuer toutes déclarations auprès de l'AMF ou de toute autre autorité, établir tout document notamment d'information, remplir toutes formalités, et d'une manière générale, faire le nécessaire.

7. Prend acte que le Conseil d'Administration devra informer, dans les conditions légales, l'Assemblée Générale Ordinaire des opérations réalisées en vertu de la présente autorisation.

8. Décide que la présente autorisation est consentie pour une période de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin avec effet immédiat toute délégation antérieure ayant le même objet. Elle prive donc d'effet la délégation accordée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 7^{ème} résolution.

RESOLUTIONS A TITRE EXTRAORDINAIRE

DIXIEME RESOLUTION (*Autorisation consentie au Conseil d'Administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions*) L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes et conformément aux dispositions de l'article L.225-209 du Code de commerce,

1. Autorise le Conseil d'Administration à annuler, en une ou plusieurs fois, tout ou partie des actions ordinaires acquises par la Société et/ou qu'elle pourrait acquérir ultérieurement dans le cadre de toute autorisation donnée par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires en application de l'article L.225-209 du Code de commerce, dans la limite de 10 % du capital social de la Société par période de 24 mois, étant rappelé que cette limite de 10 % s'applique à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à la présente Assemblée.

2. Décide que l'excédent du prix d'achat des actions ordinaires sur leur valeur nominale sera imputé sur le poste « primes d'émission » ou sur tout poste de réserves disponibles, y compris la réserve légale, celle-ci dans la limite de 10 % de la réduction de capital réalisée.

3. Autorise le Conseil d'Administration à réduire corrélativement le capital social.

4. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution et notamment :

- d'arrêter le montant définitif de cette ou ces réductions de capital, en fixer les modalités et en constater la réalisation ;
- d'imputer la différence entre la valeur comptable des actions ordinaires annulées et leur montant nominal sur tous postes de réserves et primes disponibles y compris sur la réserve légale à concurrence de 10% du capital annulé ;
- de procéder à la modification corrélatrice des statuts ;
- d'effectuer toutes formalités, toutes démarches et déclarations auprès de tous organismes et d'une manière générale, faire tout ce qui est nécessaire.

5. Décide que la présente autorisation est consentie pour une période de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation consentie par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 23^{ème} résolution.

ONZIEME RESOLUTION (*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*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes et constaté la libération intégrale du capital social, et 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,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider une ou plusieurs augmentations du capital, en France ou à l'étranger, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, par voie d'émission d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera.

2. Décide que les actionnaires disposeront, proportionnellement au montant de leurs actions d'un droit de préférence à la souscription aux actions à émettre et aux valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre par la Société et que le Conseil d'administration pourra instituer au profit des actionnaires un droit de souscription à titre réductible aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières émises, qui s'exercera proportionnellement à leurs droits de souscription et dans la limite de leurs demandes.

Si les souscriptions à titre irréductible, et le cas échéant à titre réductible n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières donnant accès au capital émises en vertu de la présente résolution, le Conseil d'Administration pourra utiliser, dans l'ordre qu'il déterminera, les facultés offertes par l'article L.225-134 du Code de commerce, ou certaines d'entre elles seulement, et notamment celles de limiter l'émission au montant des souscriptions à la condition que celui-ci atteigne les trois-quarts au moins de l'émission décidée, ou d'offrir au public tout ou partie des titres non souscrits.

3. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder cent mille euros (100 000 €), étant précisé que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution ainsi que des 12^{ème} à 19^{ème} résolutions soumises à la présente Assemblée Générale, s'imputera sur ce plafond. A ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions ordinaires à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

4. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

Le montant nominal des titres de créance ainsi émis ne pourra excéder quatre-vingt millions d'euros (80 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies. Ce plafond est commun à l'ensemble des titres de créance dont l'émission pourrait résulter de cette résolution, des 12^{ème} à 19^{ème} résolutions soumises à la présente Assemblée Générale ; il est indépendant du montant des titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce.

5. Prend acte que la présente résolution emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

6. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- déterminer les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que des titres émis, notamment, la catégorie des titres émis et fixer leur prix de souscription, avec ou sans prime, les modalités de leur libération (qui pourra être opérée en espèces et/ou par compensation avec des créances liquides et exigibles ou pour partie en numéraire et pour partie par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission), leur date de jouissance éventuellement rétroactive, les modalités selon lesquelles les valeurs mobilières émises sur le fondement de la présente résolution donneront accès à des actions à émettre de la Société, les conditions dans lesquelles ces valeurs mobilières pourront également donner accès à des titres de capital existants ou à des titres de créance de la Société, les conditions de leur rachat et de leur éventuelle annulation ainsi que la possibilité de suspension de l'exercice des droits d'attribution d'actions attachés aux valeurs mobilières à émettre ; ces émissions pourront être réalisées par offre de souscription, mais également par attribution gratuite aux propriétaires d'actions anciennes, notamment de bons de souscription d'actions de la Société ; en cas d'attribution gratuite, le Conseil d'Administration aura la faculté de décider que les droits d'attribution formant rompus ne seront pas négociables et que les titres correspondants seront vendus ;
- déterminer lorsque les valeurs mobilières émises consisteront ou seront associées à des titres de créance, leur durée déterminée ou non, leur caractère subordonné ou non et leur rémunération ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque émission ;
- passer toute convention, en particulier en vue de la bonne fin de toute émission, pour procéder en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, en France et/ou, le cas échéant, à l'étranger, aux émissions susvisées, ainsi que, le cas échéant, pour y surseoir ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et à la bonne fin de ces émissions.

7. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin avec effet immédiat pour la fraction non utilisée à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 9^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

DOUZIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et 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,

Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider une ou plusieurs augmentations du capital, en France ou à l'étranger, dans le cadre d'offres au public, par voie d'émission, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera.

Les offres au public, décidées en vertu de la présente résolution, pourront être associées, dans le cadre d'une même émission ou de plusieurs émissions réalisées simultanément, à des offres visées au II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier.

1. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder quatre-vingt mille euros (80 000 €), étant précisé que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions ordinaires à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

2. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

3. Le montant nominal des titres de créance susceptibles d'être émis dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder la somme de quatre-vingt millions d'euros (80 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies, ce montant s'imputant sur le plafond fixé au 4) de la 11^{ème} résolution ci-avant ; il est indépendant du montant des titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce

4. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société émises sur le fondement de la présente délégation.

5. Prend acte que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

6. Décide que le Conseil d'Administration pourra instituer au profit des actionnaires un droit de priorité à titre irréductible et/ou réductible, pendant le délai et dans les conditions qu'il fixera, pour tout ou partie d'une émission réalisée dans le cadre de la présente résolution et qui devra s'exercer proportionnellement au nombre des actions possédées par chaque actionnaire en application des dispositions légales et réglementaires.

7. Décide que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, le Conseil d'Administration pourra utiliser, dans l'ordre qu'il déterminera, les facultés offertes par l'article L.225-134 du Code de commerce, ou certaines d'entre elles seulement, et notamment celle de limiter l'émission au montant des souscriptions à la condition que celui-ci atteigne les trois-quarts au moins de l'émission décidée.

8. Décide (i) que 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) que 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.

9. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- déterminer les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que des titres émis, notamment, la catégorie des titres émis et fixer, compte tenu des indications contenues dans son rapport, leur prix de souscription, avec ou sans prime, les modalités de leur libération (qui pourra être opérée en espèces et/ou par compensation avec des créances liquides et exigibles ou pour partie en numéraire et pour partie par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission), leur date de jouissance éventuellement rétroactive, les modalités selon lesquelles les valeurs mobilières émises sur le fondement de la présente résolution donneront accès à des actions à émettre de la Société, les conditions dans lesquelles ces valeurs mobilières pourront également donner accès à des titres de capital existants ou à des titres de créance de la Société, les conditions de leur rachat et de leur éventuelle annulation ainsi que la possibilité de suspension de l'exercice des droits d'attribution d'actions ordinaires attachés aux valeurs mobilières à émettre ;
- déterminer lorsque les valeurs mobilières émises consisteront ou seront associées à des titres de créance, leur durée déterminée ou non, leur caractère subordonné ou non et leur rémunération ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque émission ;
- passer toute convention, en particulier en vue de la bonne fin de toute émission, pour procéder en une ou plusieurs fois, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, en France et/ou, le cas échéant, à l'étranger, aux émissions susvisées, ainsi que, le cas échéant, pour y surseoir ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et à la bonne fin de ces émissions.

10. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 10^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

TREIZIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et 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,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider une ou plusieurs augmentations du capital, en France ou à l'étranger, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, dans le cadre d'offres visées au II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier dans les conditions et limites maximales prévues par les lois et règlements, par voie d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera.

Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder quatre-vingt mille euros (80 000 €), étant précisé, d'une part que ce plafond est commun au plafond fixé au 2) de la 12^{ème} résolution ci-avant et s'impute sur ce dernier et, d'autre part, que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société. Il est précisé qu'en tout état de cause, le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra pas être supérieur au maximum fixé par la réglementation en vigueur (soit à titre indicatif, au jour de la présente Assemblée Générale, 20 % du capital par an apprécié à la date de mise en œuvre de la délégation par le Conseil d'Administration).

2. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

Le montant nominal des titres de créance susceptibles d'être émis dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder la somme de quatre-vingt millions d'euros (80 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies, ce montant s'imputant sur le plafond fixé au 4) de la 11^{ème} résolution ci-avant.

3. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société émises sur le fondement de la présente délégation.

4. Prend acte que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité de l'émission d'actions ou de valeurs mobilières, le Conseil d'administration pourra limiter le montant de l'opération au montant des souscriptions reçues et que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

5. Décide (i) que le prix d'émission des actions ordinaires 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)** que 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.

6. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- déterminer les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que des titres émis, notamment, la catégorie des titres émis et fixer, compte tenu des indications contenues dans son rapport, leur prix de souscription, avec ou sans prime, les modalités de leur libération (qui pourra être opérée en espèces et/ou par compensation avec des créances liquides et exigibles ou pour partie en numéraire et pour partie par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission), leur date de jouissance éventuellement rétroactive, les modalités selon lesquelles les valeurs mobilières émises sur le fondement de la présente résolution donneront accès à des actions à émettre de la Société, les conditions dans lesquelles ces valeurs mobilières pourront également donner accès à des titres de capital existants ou à des titres de créance de la Société, les conditions de leur rachat et de leur éventuelle annulation ainsi que la possibilité de suspension de l'exercice des droits d'attribution d'actions ordinaires attachés aux valeurs mobilières à émettre ;
- déterminer lorsque les valeurs mobilières émises consisteront ou seront associées à des titres de créance, leur durée déterminée ou non, leur caractère subordonné ou non et leur rémunération ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation ;
- passer toute convention, en particulier en vue de la bonne fin de toute émission, pour procéder en une ou plusieurs fois, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, en France et/ou, le cas échéant, à l'étranger, aux émissions susvisées, ainsi que, le cas échéant, pour y surseoir ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions ordinaires, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et à la bonne fin de ces émissions.

7. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 11^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

QUATORZIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire

aux comptes et conformément aux dispositions de l'article L.225-136 du Code de commerce,

1. Autorise le Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, en cas d'émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiat et/ou à terme, au capital de la Société sans droit préférentiel de souscription, dans les conditions, notamment de montant, prévues par les 12^{ème} et 13^{ème} résolutions, à déroger aux conditions de fixation de prix prévues par lesdites résolutions précitées et à déterminer le prix d'émission conformément aux conditions suivantes :

- Le prix d'émission ne peut être inférieur au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext à Paris, pondéré par les volumes lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %.
- 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 paragraphe ci-dessus.

2. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées dans le cadre de la présente résolution ne pourra excéder 10 % du capital social par période de 12 mois (à la date de mise en œuvre de la présente délégation) par dérogation aux conditions de fixation de prix prévues par les 12^{ème} résolution et 13^{ème} résolution.

3. Prend acte que le Conseil d'Administration devra établir un rapport complémentaire, certifié par le Commissaire aux comptes, décrivant les conditions définitives de l'opération et donnant des éléments d'appréciation de l'incidence effective sur la situation de l'actionnaire.

4. Décide que le Conseil d'Administration disposera de tous pouvoirs pour mettre en œuvre la présente résolution dans les termes prévus par les résolutions au titre desquelles l'émission est décidée et la présente autorisation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 12^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

QUINZIEME RESOLUTION (*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*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, 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 dudit Code de commerce,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence, pour procéder, en une ou plusieurs fois, en France ou à l'étranger, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, à l'émission, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires, d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société.

2. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder quatre-vingt mille euros (80 000 €), étant précisé, d'une part, que ce plafond est commun au plafond fixé au 2) de la 12^{ème} résolution ci-avant et s'impute sur ce dernier et, d'autre part, que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

3. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

Le montant nominal des titres de créance susceptibles d'être émis dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder la somme de quatre-vingt millions d'euros (80 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies, ce montant s'imputant sur le plafond fixé au 4) de la 11^{ème} résolution ci-avant.

4. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et autres valeurs mobilières pouvant être émises en application de la présente résolution et de réserver les actions et autres valeurs mobilières à émettre en application de la présente résolution au profit de catégories de bénéficiaires présentant l'une des caractéristiques suivantes, à savoir :

- (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) 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) les prestataires de service d'investissement français ou étranger ayant un statut équivalent susceptibles de garantir la réalisation d'une augmentation de capital destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.

5. Décide que le Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, fixera la liste précise des bénéficiaires de cette ou ces augmentations de capital et/ou émissions de valeurs mobilières réservées au sein de cette ou ces catégories de personnes et le nombre de titres à attribuer à chacun d'eux.

6. Prend acte que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront

donner droit.

7. Décide que (i) le prix d'émission des actions ordinaires à émettre dans le cadre de la présente résolution sera fixé par le Conseil d'Administration, conformément aux dispositions des articles L.225-138 II et R.225-114 du Code de commerce et ne peut être inférieur au cours moyen de l'action sur le marché réglementé Euronext à Paris, pondéré par les volumes lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, 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.

8. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- déterminer les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que des titres émis, notamment, la catégorie des titres émis et fixer, compte tenu des indications contenues dans son rapport, leur prix de souscription, avec ou sans prime, les modalités de leur libération (qui pourra être opérée en espèces et/ou par compensation avec des créances liquides et exigibles ou pour partie en numéraire et pour partie par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission), leur date de jouissance éventuellement rétroactive, les modalités selon lesquelles les valeurs mobilières émises sur le fondement de la présente résolution donneront accès à des actions à émettre de la Société, les conditions dans lesquelles ces valeurs mobilières pourront également donner accès à des titres de capital existants ou à des titres de créance de la Société, les conditions de leur rachat et de leur éventuelle annulation ainsi que la possibilité de suspension de l'exercice des droits d'attribution d'actions ordinaires attachés aux valeurs mobilières à émettre ;
- déterminer lorsque les valeurs mobilières émises consisteront ou seront associées à des titres de créance, leur durée déterminée ou non, leur caractère subordonné ou non et leur rémunération ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation ;
- passer toute convention, en particulier en vue de la bonne fin de toute émission, pour procéder en une ou plusieurs fois, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, en France et/ou, le cas échéant, à l'étranger, aux émissions susvisées, ainsi que, le cas échéant, pour y surseoir ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions ordinaires, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et à la bonne fin de ces émissions.

9. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 13^{ème} résolution. Le Conseil d'Administration établira un rapport à la prochaine Assemblée générale ordinaire décrivant les conditions définitives des opérations réalisées en application de la présente résolution.

SEIZIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes et conformément aux dispositions des articles L.225-135-1 et R.225-118 du Code de commerce,

1. Autorise le Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, à décider, dans les délais et limites prévus par la loi et la réglementation applicables au jour de l'émission (au jour de la présente Assemblée, dans les trente jours de la clôture de la souscription, dans la limite de 15 % de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale), pour chacune des émissions décidées en application des 11^{ème} à 13^{ème} résolutions qui précèdent, l'augmentation du nombre de titres à émettre sous réserve du respect du plafond prévu dans la résolution en application de laquelle l'émission est décidée.

2. Décide que la présente autorisation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation consentie par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 14^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

DIX-SEPTIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et 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,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider, en une ou plusieurs fois, l'émission, en France ou à l'étranger, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute

autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, en rémunération de titres apportés à une offre publique comportant une composante d'échange (à titre principal ou subsidiaire) initiée par la Société, en France ou à l'étranger, selon les règles locales, sur des titres d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur l'un des marchés réglementés visés à l'article L.225-148 du Code de commerce.

2. Décide, en tant que de besoin, de supprimer, au profit des titulaires de ces titres, le droit préférentiel de souscription des actionnaires à ces actions ordinaires et/ou valeurs mobilières à émettre.

3. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder quatre-vingt mille euros (80 000 €), étant précisé, d'une part, que ce plafond est commun au sur le plafond fixé au 2) de la 12^{ème} résolution ci-avant et s'impute sur ce dernier, d'autre part, que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

4. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société ainsi émises pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

Le montant nominal des titres de créance susceptibles d'être émis dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder la somme de quatre-vingt millions d'euros (80 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies, ce montant s'imputant sur le plafond fixé au 4) de la 11^{ème} résolution ci-avant ; il est indépendant du montant des titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce.

5. Prend acte que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

6. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution et notamment de :

- fixer la parité d'échange ainsi que, le cas échéant, le montant de la soulte en espèces à verser ;
- déterminer les modalités d'émission et les caractéristiques des valeurs mobilières susceptibles d'être émises en vertu de la présente résolution ;
- constater le nombre de titres apportés à l'échange ;
- déterminer les dates, conditions d'émission, notamment le prix et la date de jouissance éventuellement rétroactive, des actions nouvelles, et/ou, le cas échéant, des titres donnant accès immédiatement et/ou à terme à des actions de la Société ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- inscrire au passif du bilan à un compte « prime d'apport », sur lequel porteront les droits de tous les actionnaires, la différence entre le prix d'émission des actions nouvelles et leur valeur nominale ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes d'apport afférentes à ces apports et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la dotation de la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque émission ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions ordinaires, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation de ces émissions.

7. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation consentie par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 15^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

DIX-HUITIEME RESOLUTION (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) L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et 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,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider, sur rapport du ou des Commissaires aux apports, en une ou plusieurs fois, l'émission, en France ou à l'étranger, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, lorsque les dispositions de l'article L.225-148 du Code de commerce ne sont pas applicables.

2. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente

délégation ne pourra excéder la limite légale de 10 % du capital social (tel qu'existant à la date de l'opération), étant précisé, d'une part, que ce plafond est commun au plafond fixé au 2) de la 12^{ème} résolution ci-avant et et s'impute sur ce dernier d'autre part, que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions ordinaires à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

3. Décide que les valeurs mobilières donnant accès à du capital à émettre par la Société ainsi émises pourront notamment consister en des titres de créance ou être associées à l'émission de tels titres, ou encore en permettre l'émission comme titres intermédiaires. Elles pourront revêtir notamment la forme de titres subordonnés ou non, à durée déterminée ou non, et être émises en euros, en devises étrangères, ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies.

Le montant nominal des titres de créance susceptibles d'être émis dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder la somme de trente millions d'euros (30 000 000 €) ou la contre-valeur de ce montant en devises ou en toutes unités monétaires établies par référence à plusieurs monnaies, ce montant s'imputant sur le plafond fixé au 4) de la 11^{ème} résolution ci-avant ; il est indépendant du montant des titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce.

4. Prend acte de l'absence de droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ou valeurs mobilières ainsi émises et que la présente délégation emporte renonciation par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

5. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- statuer, sur rapport du ou des Commissaires aux apports mentionné aux 1^{er} et 2^{ème} alinéas de l'article L.225-147 du Code de commerce, sur l'évaluation des apports et l'octroi d'éventuels avantages particuliers ;
- déterminer les dates, conditions d'émission, notamment le prix et la date de jouissance éventuellement rétroactive, des actions nouvelles et/ou, le cas échéant, des titres donnant accès immédiatement et/ou à terme à des actions de la Société ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes d'apport afférentes à ces apports et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la dotation de la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque émission ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions ordinaires, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélative des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation de ces apports.

6. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois, sauf si la présente autorisation est utilisée dans le cadre de la 15^{ème} résolution, auquel cas la présente autorisation est consentie pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation consentie par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 16^{ème} résolution. Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

DIX-NEUVIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes conformément à la loi et notamment aux dispositions des articles L.225-129 et suivants et notamment des articles L.225-129-2, L.225-129-6 et L.225-138-1 du Code de commerce, et aux dispositions des articles L.3332-18 et suivants du Code du travail,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider l'augmentation du capital social, en une ou plusieurs fois, à l'époque ou aux époques qu'il fixera et dans les proportions qu'il appréciera sur ses seules délibérations, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires à émettre par la Société, réservées aux salariés de la Société, ou des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L.225-180 du

Code de commerce, adhérents au Plan d'Épargne Entreprise à instituer à l'initiative de la Société et/ou de tous fonds commun de placement par l'intermédiaire desquels les actions nouvelles ainsi émises seraient souscrites par eux.

2. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital pouvant être réalisées dans le cadre de la présente résolution ne pourra excéder trois mille euros, (3 000 €) étant précisé que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles de résulter de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant. A ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

3. Décide de supprimer, au profit des bénéficiaires définis au premier paragraphe ci-dessus, le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ordinaires et valeurs mobilières à émettre, le cas échéant attribuées gratuitement, dans le cadre

de la présente résolution laquelle emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions ordinaires auxquelles les valeurs mobilières émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

4. Prend acte que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit.

5. Décide que 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 si les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé et à l'article L.3332-20 du Code du travail si les actions de la Société ne sont pas admises aux négociations sur un marché réglementé, 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.

6. Décide, en application des dispositions de l'article L.3332-21 du Code du travail, que le Conseil d'Administration pourra prévoir l'attribution aux bénéficiaires définis au premier paragraphe ci-dessus, à titre gratuit, d'actions à émettre ou déjà émises ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société à émettre ou déjà émis, au titre (i) de l'abondement qui pourra être versé en application des règlements de plans d'épargne d'entreprise, et/ ou (ii) le cas échéant, de la décote.

7. Décide que, dans le cas où les bénéficiaires définis au premier paragraphe ci-dessus n'auraient pas souscrit dans le délai imparti la totalité de l'augmentation de capital, celle-ci ne serait réalisée qu'à concurrence du montant des actions souscrites, les actions non souscrites pouvant être proposées à nouveau auxdits bénéficiaires dans le cadre d'une augmentation ultérieure.

8. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, pour déterminer toutes les conditions et modalités des opérations, surseoir à la réalisation de l'augmentation de capital, et notamment :

- établir, conformément aux dispositions des articles L.3332-1 et suivants du Code du travail, un plan d'épargne d'entreprise ;
- décider que les émissions pourront avoir lieu directement au profit des bénéficiaires ou par l'intermédiaire d'organismes de placement collectif de valeurs mobilières (OPCVM) ;
- fixer les conditions et modalités des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente délégation et notamment de jouissance, les modalités de libération, le prix de souscription d'actions ordinaires ou des valeurs mobilières donnant accès au capital dans les conditions légales ;
- arrêter les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions ;
- fixer le délai accordé aux souscripteurs pour la libération de leurs actions ordinaires ou de leurs valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
- constater la réalisation de l'augmentation de capital à concurrence du montant des titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital qui seront effectivement souscrits et procéder à la modification corrélative des statuts ;
- imputer, le cas échéant, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et, s'il le juge opportun, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation ;
- faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions, des valeurs mobilières à émettre ou des actions qui seraient émises par exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre ;
- procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation de ces émissions.

9. Décide que la présente délégation, qui annule et remplace, pour la fraction non utilisée, celle donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 21^{ème} résolution, est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée.

VINGTIEME RESOLUTION (Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et conformément aux dispositions des articles L.225-129-2 et L.225-130 du Code de commerce,

1. Délègue au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, sa compétence pour décider une ou plusieurs augmentations de capital, dans les proportions et aux époques qu'il déterminera, par incorporation, successive ou simultanée, au capital de réserves, bénéfiques, primes ou toutes autres sommes dont la capitalisation serait admise, à réaliser par élévation de la valeur nominale des actions ordinaires existantes et/ou attribution gratuite d'actions ordinaires nouvelles.

2. Décide que le montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées dans le cadre de la présente délégation ne pourra excéder vingt mille euros (20 000 €), étant précisé que ce plafond est fixé de façon autonome et distincte des plafonds d'augmentation de capital résultant des émissions d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières autorisées par les autres résolutions soumises à la présente Assemblée ainsi que par les résolutions adoptées, et toujours en vigueur, lors de toute Assemblée générale précédente et qu'à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, la valeur nominale des actions à émettre pour préserver, conformément à la loi et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital de la Société.

3. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- fixer le montant et la nature des sommes à incorporer au capital ;
- fixer le nombre d'actions ordinaires nouvelles à émettre et/ou le montant dont la valeur nominale des actions existantes composant le capital social sera augmentée ;
- arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles porteront jouissance ou celle à laquelle

l'élévation de la valeur nominale des titres de capital existants portera effet ;

- décider, le cas échéant, que les droits formant rompus ne seront ni négociables, ni cessibles et que les actions correspondantes seront vendues, les sommes provenant de la vente étant allouées aux titulaires des droits dans le délai prévu par la réglementation applicable ;
 - prendre toutes mesures nécessaires destinées à protéger les droits des titulaires de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital et ce, en conformité avec les dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, les stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
 - imputer, le cas échéant, sur un ou plusieurs postes de réserves disponibles le montant des frais afférents à l'augmentation de capital correspondante et, s'il le juge opportun, y prélever les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque émission ;
 - faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions à émettre ;
 - constater la réalisation des augmentations de capital résultant de la présente résolution et procéder à la modification corrélatrice des statuts, ainsi que de procéder à toutes formalités et déclarations et requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation de ces émissions.
- 4. Décide** que la présente délégation est consentie pour une période de 26 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 22^{ème} résolution.

VINGT-ET-UNIEME RESOLUTION (*Modification du plafond de l'autorisation donnée au Conseil d'Administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou à certains mandataires sociaux*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et conformément aux articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce,

- 1. Décide** de modifier l'autorisation consentie par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016, dans sa 17^{ème} résolution, aux fins de procéder, en une ou plusieurs fois, à l'attribution gratuite d'actions ordinaires de la Société, existantes ou à émettre, au profit :
 - des membres du personnel salarié de la Société ou des sociétés qui lui sont liées directement ou indirectement au sens de l'article L.225-197-2 du Code de commerce,
 - et/ou des mandataires sociaux qui répondent aux conditions fixées par l'article L.225-197-1, II du Code de commerce,
- 2. Décide** que le nombre total d'actions ainsi attribuées gratuitement ne pourra dépasser 5 % du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration, étant précisé que le montant nominal de toutes augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en application de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant.
- 3. Décide** que les autres termes et conditions de l'autorisation conférée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016, dans sa 17^{ème} résolution, et non modifiées par la présente résolution demeurent inchangés.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

VINGT-DEUXIEME RESOLUTION (*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*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, et constaté la libération intégrale du capital social, et conformément aux articles L.225-177 et suivants du Code de commerce,

- 1. Autorise** le Conseil d'Administration, à consentir, en une ou plusieurs fois, des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société, au profit de salariés ou mandataires sociaux de la Société ou de sociétés ou groupements français ou étrangers qui lui sont liés au sens de l'article L.225-180 du Code de commerce ou certaines catégories d'entre eux.
- 2. Décide** que nombre total des options pouvant être consenties au titre de la présente résolution ne pourra donner droit à souscrire ou acquérir un nombre total d'actions représentant plus de 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration, étant précisé que le montant nominal de toutes augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en application de la présente résolution s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant.
- 3. Décide** que les actions pouvant être obtenues par exercice des options d'achat d'actions consenties au titre de la présente résolution devront être acquises par la Société, soit dans le cadre de l'article L.225-208 du Code de commerce, soit, le cas échéant, dans le cadre du programme de rachat d'actions objet de la 9^{ème} résolution ci-avant au titre de l'article L.225-209 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement.
- 4. Prend acte** que la présente autorisation emporte de plein droit, au profit des bénéficiaires des options de souscription d'actions, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions ordinaires qui seront émises sur le fondement de la présente autorisation
- 5. Décide** que le prix d'exercice des options consenties au titre de la présente résolution sera fixé par le Conseil d'Administration selon les modalités suivantes :
 - le prix d'exercice des options de souscription d'actions ordinaires ne pourra pas être inférieur à 80 % de la moyenne des cours cotés de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris aux vingt (20) séances de bourse précédant le jour où les options sont consenties,
 - en outre, 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 9^{ème} résolution soumise à la présente Assemblée 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. Décide que les options allouées devront être exercées dans un délai de 10 ans à compter de la date de leur attribution par le Conseil d'Administration.

7. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- fixer, dans les conditions et limites légales, les dates auxquelles seront consenties les options ;
- déterminer la liste des bénéficiaires d'options, le nombre d'options allouées à chacun d'eux, les modalités d'attribution et d'exercice des options ;
- fixer les conditions d'exercice des options et notamment limiter, restreindre ou interdire (a) l'exercice des options (notamment, le cas échéant, prévoir des conditions de performance à satisfaire) ou (b) la cession des actions obtenues par exercice des options, pendant certaines périodes ou à compter de certains événements, sa décision pouvant (i) porter sur tout ou partie des options et (ii) concerner tout ou partie des bénéficiaires ;
- décider les conditions dans lesquelles le prix et/ou le nombre des actions à souscrire ou à acquérir seront ajustés dans les cas prévus par la loi ;
- plus généralement, conclure tous accords, établir tous documents, constater les augmentations de capital à la suite des levées d'options, modifier le cas échéant les statuts en conséquence, effectuer toutes formalités et toutes déclarations auprès de tous organismes et faire tout ce qui serait autrement nécessaire.

8. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 38 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 18^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

VINGT-TROISIEME RESOLUTION (*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 de catégories de personnes*)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux comptes, conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce,

1. Délègue au Conseil d'Administration sa compétence à l'effet de procéder à l'émission, en une ou plusieurs fois, d'un nombre maximum de six cent mille (600 000) bons de souscription d'actions ordinaires (les « **BSA 2017** »), avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires auxdits BSA 2017, chaque BSA 2017 donnant droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,01 euro de la Société, soit dans la limite d'un nombre maximum de six cent mille (600 000) actions ordinaires.

2. Décide, en conséquence que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées à terme en vertu de la présente délégation correspondra à l'émission des six cent mille (600 000) actions ordinaires d'une valeur nominale unitaire de 0,01 euro, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires des BSA 2017, dans le cadre où cette réservation s'imposerait, étant précisé que ce plafond s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant.

3. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux BSA 2017 et de réserver la souscription desdits BSA 2017 au profit de personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes :

- des cadres salariés ou cadres dirigeants ou membres de l'équipe de direction de la Société n'ayant pas la qualité de mandataire social, ou
- des membres du conseil d'administration de la Société (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 ;
- des 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 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 des salariés de la Société. (les « **Bénéficiaires** »).

4. Précise qu'en application des dispositions des articles L.228-91 et L.225-132 du Code de commerce, la présente décision emporte au profit des porteurs de BSA 2017 renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription des actions ordinaires auxquels les BSA 2017 donnent droit.

5. Décide que :

- les BSA 2017 ne feront pas l'objet d'une demande d'admission sur un marché quelconque. Ils seront cessibles. Ils seront émis sous la forme nominative et feront l'objet d'une inscription en compte ;
- les BSA 2017 devront être exercés dans les dix (10) ans de leur émission et les BSA 2017 qui n'auraient pas été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seront caducs de plein droit ;
- le prix d'émission d'un BSA 2017 sera déterminé par le Conseil d'Administration au jour de l'émission dudit BSA 2017 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 2017, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) séances dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2017 par le Conseil aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs ;
- le prix d'émission du BSA 2017 devra être libéré intégralement à la souscription, par un versement en numéraire ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société ;
- le prix d'émission d'une action ordinaire à souscrire par exercice des BSA 2017 sera déterminé par le Conseil au moment de l'attribution des BSA 2017 et devra être égal à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse

précédant la date d'attribution dudit BSA 2017 par le Conseil aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs (le « **Prix d'Exercice** ») ; et

- les actions ordinaires ainsi souscrites devront être intégralement libérées lors de leur souscription, soit par versement en numéraire, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles.

6. Décide qu'au cas où, tant que les BSA 2017 n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission de titres comportant un droit préférentiel de souscription des actionnaires ; ou
- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission ; ou
- distribution de réserves en espèces ou en titres de portefeuille.

Les droits des titulaires des BSA 2017 seraient réservés dans les conditions prévues à l'article L.228-98 du Code de commerce.

7. Autorise la Société à modifier son objet, amortir son capital, modifier la répartition des bénéfices ou de distribuer des réserves conformément aux dispositions de l'article L.228-98 du Code de commerce.

8. Rappelle qu'en application de l'article L.228-98 du Code de commerce :

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les droits des titulaires des BSA 2017 quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des BSA 2017 seront réduits en conséquence comme si lesdits titulaires avaient été actionnaires dès la date d'émission des BSA 2017 ;
- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSA 2017 donnent droit restera inchangé, la prime d'émission étant augmentée du montant de la diminution de la valeur nominale.

9. Décide en outre que :

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSA 2017 donnent droit sera réduit à due concurrence ; et
- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les titulaires des BSA 2017, s'ils exercent leurs BSA 2017, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été actionnaires au moment du rachat par la Société de ses propres actions.

10. Autorise la Société à imposer aux titulaires des BSA 2017 le rachat ou le remboursement de leurs droits ainsi qu'il est prévu à l'article L.228-102 du Code de commerce.

11. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- arrêter la liste des bénéficiaires parmi les personnes remplissant les caractéristiques précisées ci-dessus et fixer le nombre de BSA 2017 attribués à chacun d'eux ;
- émettre et attribuer les BSA 2017 et arrêter le prix de souscription, les conditions d'exercice et les modalités définitives des BSA 2017, notamment le calendrier d'exercice et les cas d'accélération des conditions d'exercice conformément aux dispositions de la présente résolution et dans les limites fixées dans la présente résolution ;
- fixer le prix de l'action ordinaire qui pourra être souscrite en exercice d'un BSA 2017 dans les conditions susvisées ;
- déterminer les dates et les modalités de l'émission des actions ordinaires qui seront réalisées en vertu de la présente délégation en conformité avec les prescriptions légales et statutaires ;
- recueillir la souscription auxdits BSA 2017 et constater la réalisation de l'émission définitive des BSA 2017 dans les conditions sus énoncées et de leur attribution ;
- de constater le nombre d'actions ordinaires émises par suite de l'exercice des BSA 2017, de procéder aux formalités consécutives aux augmentations de capital correspondantes et d'apporter aux statuts les modifications corrélatives, et faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé de ces actions ordinaires ainsi émises ;
- de prendre toute disposition pour assurer la protection des porteurs des BSA 2017 en cas d'opération financière concernant la Société, et ce conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur ; et
- d'une manière générale, de prendre toute mesure et d'effectuer toute formalité utile à la présente émission.

12. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 19^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

VINGT-QUATRIEME RESOLUTION (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)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et du rapport du Commissaire aux comptes, **Constatant** que la Société remplit l'ensemble des conditions requises pour l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts,

1. Délègue au Conseil d'Administration sa compétence à l'effet de procéder à l'émission à titre gratuit, en une ou plusieurs fois, d'un nombre maximum de six cent mille (600 000) bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (les « **BSPCE 2017** »), donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,01 euro de la Société, soit dans la limite d'un nombre maximum de six cent mille (600 000) actions ordinaires.

2. Décide, en conséquence que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées à terme en vertu de la présente délégation correspondra à l'émission des six cent mille (600 000) actions ordinaires d'une valeur nominale unitaire de 0,01 euro, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires des BSPCE 2017, dans le cadre où cette réservation s'imposerait, étant précisé que ce plafond s'impute sur le plafond global de cent mille euros (100 000 €) fixé au 3) de la 11^{ème} résolution ci-avant.

3. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux BSPCE 2017 et de réserver la souscription desdits BSPCE 2017 au profit de personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes : salariés ou dirigeants sociaux soumis au régime fiscal des salariés (président, directeur général et directeur général délégué) de la Société ou d'une société dont la Société détient au moins 75 % du capital ou des droits de vote, en fonction à la date d'attribution des BSPCE 2017 (ci-après les « **Bénéficiaires** »).

4. Décide, conformément aux dispositions du paragraphe III de l'article 163 bis G du Code général des impôts, de déléguer la décision d'émission et d'attribution des BSPCE 2017, ainsi que le soin de fixer la liste des Bénéficiaires et la quotité des BSPCE 2017 attribuée à chaque Bénéficiaire ainsi désigné, au Conseil d'Administration.

5. Autorise, en conséquence, le Conseil d'Administration, dans les termes qui précèdent, à procéder à l'émission et à l'attribution des BSPCE 2017, en une ou plusieurs fois pour tout ou partie des Bénéficiaires.

6. Décide de déléguer au Conseil d'Administration le soin de fixer, pour chaque Bénéficiaire, les termes des BSPCE, en ce inclus, le calendrier d'exercice des BSPCE 2017, étant précisé que ceux-ci devront être exercés au plus tard dans les dix (10) ans de leur émission et que les BSPCE 2017 qui n'auraient pas été exercés à l'expiration de cette période de dix (10) années seront caducs de plein droit.

7. Décide que la présente autorisation prendra fin et que les BSPCE 2017 qui auraient été émis mais n'auraient pas encore été attribués par le Conseil d'Administration seront automatiquement caducs à la date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites.

8. Décide que chaque BSPCE 2017 permettra la souscription, aux conditions de l'article 163 bis G III du Code général des impôts ainsi qu'aux conditions ci-après définies, d'une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,01 euro à un prix de souscription déterminé par le Conseil d'Administration à la date d'attribution des BSPCE 2017 et qui, 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 :

- la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2017 par le Conseil ;
- 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 2017 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 2017 ;

étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE 2017, 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.

9. Décide que les actions ordinaires ainsi souscrites devront être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris par compensation avec des créances liquides et exigibles.

10. Décide que les actions nouvelles remises à chaque Bénéficiaire lors de l'exercice de ses BSPCE 2017 seront soumises à toutes les dispositions statutaires et porteront jouissance au premier jour de l'exercice au cours duquel elles auront été émises.

11. Décide que, conformément à l'article 163 bis G-II du Code général des impôts, les BSPCE 2017 seront incessibles, qu'ils seront émis sous la forme nominative et feront l'objet d'une inscription en compte.

12. Précise qu'en application des dispositions des articles L.228-91 et L.225-132 du Code de commerce, la présente décision emporte au profit des porteurs de BSPCE 2017 renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription des actions ordinaires auxquels les BSPCE 2017 donnent droit,

13. Rappelle qu'en application de l'article L.228-98 du Code de commerce :

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les droits des titulaires des BSPCE 2017 quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des BSPCE 2017 seront réduits en conséquence comme si lesdits titulaires avaient été actionnaires dès la date d'émission des BSPCE 2017 ;
- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSPCE 2017 donnent droit restera inchangé, la prime d'émission étant augmentée du montant de la diminution de la valeur nominale.

14. Décide en outre que :

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSPCE 2017 donnent droit sera réduit à due concurrence ; et
- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les titulaires des BSPCE 2017, s'ils exercent leurs BSPCE 2017, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été actionnaires au moment du rachat par la Société de ses propres actions.

15. Autorise la Société à imposer aux titulaires des BSPCE 2017 le rachat ou le remboursement de leurs droits ainsi qu'il est prévu à l'article L.228-102 du Code de commerce.

16. Décide que le Conseil d'Administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, pour mettre en œuvre la présente résolution, et notamment de :

- arrêter la liste des bénéficiaires parmi les personnes remplissant les caractéristiques précisées ci-dessus et fixer le nombre de BSPCE 2017 attribués à chacun d'eux ;
- émettre et attribuer les BSPCE 2017 et arrêter les conditions d'exercice et les modalités définitives des BSPCE 2017, notamment le calendrier d'exercice et les cas d'accélération des conditions d'exercice conformément aux dispositions de la présente résolution et dans les limites fixées dans la présente résolution ;
- fixer le prix de l'action ordinaire qui pourra être souscrite en exercice d'un BSPCE 2017 dans les conditions susvisées ;
- déterminer les dates et les modalités de l'émission des actions ordinaires qui seront réalisées en vertu de la présente délégation en conformité avec les prescriptions légales et statutaires ;
- constater la réalisation de l'émission définitive des BSPCE 2017 dans les conditions sus énoncées et de leur attribution ;
- de constater le nombre d'actions ordinaires émises par suite de l'exercice des BSPCE 2017, de procéder aux formalités consécutives aux augmentations de capital correspondantes et d'apporter aux statuts les modifications corrélatives, et faire procéder, le cas échéant, à l'admission aux négociations sur un marché réglementé de ces actions ordinaires ainsi émises ;
- de prendre toute disposition pour assurer la protection des porteurs des BSPCE 2017 en cas d'opération financière

concernant la Société, et ce conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur ; et

- d'une manière générale, de prendre toute mesure et d'effectuer toute formalité utile à la présente émission.

17. Décide que la présente délégation est consentie pour une période de 18 mois à compter de la présente Assemblée et met fin, avec effet immédiat, pour la fraction non utilisée, à la délégation donnée par l'Assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 dans sa 20^{ème} résolution.

Le Conseil d'Administration informera chaque année l'Assemblée Générale des opérations réalisées dans le cadre de la présente résolution.

RESOLUTIONS A TITRE ORDINAIRE

VINGT-CINQUIEME RESOLUTION (Pouvoirs pour l'accomplissement des formalités)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires,

Donne tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de la présente Assemblée pour accomplir toutes formalités de publicité et de dépôt, et généralement faire le nécessaire.

Qualité d'actionnaire

Les actionnaires sont informés que la participation à ladite Assemblée est subordonnée à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte, le 25 mai 2017 à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

Cette inscription doit être constatée par une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité et pour les actionnaires au porteur, annexée au formulaire de vote à distance ou de procuration ou à la demande de carte d'admission, établis au nom de l'actionnaire.

Mode de participation

Les propriétaires d'actions nominatives ou au porteur qui souhaitent assister personnellement à cette Assemblée pourront obtenir une carte d'admission auprès de la Société Générale, Service des assemblées (SGSS/SBO/CIS/ISS/GMS), CS 30812, 44308 Nantes Cedex.

L'actionnaire au nominatif, s'il n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée, pourra se présenter directement le jour de l'Assemblée au guichet prévu à cet effet, muni d'une pièce d'identité.

L'actionnaire au porteur devra demander à l'intermédiaire habilité qui assure la gestion de son compte titres qu'une carte d'admission lui soit adressée.

Le jour de l'Assemblée Générale, tout actionnaire devra justifier de sa qualité lors des formalités d'enregistrement.

A défaut d'assister personnellement à l'Assemblée Générale, les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- soit se faire représenter par un mandataire - personne physique ou morale - de son choix. Une formule de pouvoir lui sera adressée sur simple demande de sa part auprès de Société Générale, Service des assemblées, CS 30812, 44308 Nantes Cedex, laquelle demande devant parvenir à Société Générale, Service des assemblées (SGSS/SBO/CIS/ISS/GMS), CS 30812, 44308 Nantes Cedex au plus tard le (6) jours avant la date de l'Assemblée Générale ;
- soit adresser une procuration sans indication de mandat en faisant parvenir une demande d'envoi de procuration auprès de Société Générale, Service des assemblées (SGSS/SBO/CIS/ISS/GMS), CS 30812, 44308 Nantes Cedex, étant précisé que l'absence de mandat entraîne un vote favorable aux résolutions proposées ou agréées par le Conseil d'administration ;
- soit voter par correspondance, en faisant parvenir une demande d'envoi du formulaire auprès de Société Générale, Service des assemblées (SGSS/ SBO/CIS/ISS/GMS), CS 30812, 44308 Nantes Cedex, au plus tard six (6) jours avant la date de réunion de l'Assemblée Générale. Pour être pris en considération, le formulaire dûment rempli devra parvenir à l'intermédiaire habilité, teneur de la comptabilité des titres de la Société.

Les formulaires de vote par correspondance/procuration ne seront pris en compte qu'à la condition d'être reçus par en faisant parvenir une demande d'envoi du formulaire auprès de Société Générale, Service des assemblées (SGSS/SBO/CIS/ISS/GMS), CS 30812, 44308 Nantes Cedex, trois (3) jours avant la date de l'Assemblée Générale.

Il est rappelé que, conformément aux dispositions de l'article R.225-85 du Code de commerce :

- tout actionnaire ayant effectué l'une ou l'autre des formalités ci-dessus, peut céder tout ou partie de ses actions. Cependant, si la cession intervient avant le deuxième (2^{ème}) jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, la Société ou son mandataire invalide ou modifie en conséquence, selon le cas, le vote exprimé à distance, le pouvoir, la carte d'admission. A cette fin, l'intermédiaire habilité teneur de compte notifie la cession à la Société ou à son mandataire et lui transmet les informations nécessaires ;
- si la cession intervient au-delà de ce délai, elle n'a pas à être notifiée par l'intermédiaire habilité ou prise en considération par la Société, nonobstant toute convention contraire.

Il est précisé que le texte intégral des documents destinés à être présentés à l'Assemblée, conformément notamment aux articles L.225-115 et R.225- 83 du Code de commerce, seront mis à disposition au siège social à compter de la convocation.

Dépôt des questions écrites et demande d'inscription de points à l'ordre du jour ou projets de résolution

En application de l'article R.225-73 du Code de commerce, les actionnaires remplissant les conditions légales pourront requérir

l'inscription de points ou de projets de résolutions à l'ordre du jour de cette Assemblée, qui devront parvenir à la Société jusqu'à vingt-cinq (25) jours avant la date de ladite Assemblée.

Les demandes d'inscription de points ou de projets de résolutions ainsi que les questions écrites doivent être adressées au siège social de la Société par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elles devront être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte. En cas d'inscription de points ou de projets de résolutions à l'ordre du jour, une nouvelle attestation justifiant de l'enregistrement comptable des titres dans les mêmes comptes au deuxième (2^{ème}) jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris devra être transmise à la Société.

Les demandes d'inscription de projets de résolution devront être accompagnées du texte des projets de résolution, assortis, le cas échéant, d'un bref exposé des motifs.

Les projets de résolutions présentés, le cas échéant, par les actionnaires, ainsi que la liste des points ajoutés, le cas échéant, à l'ordre du jour à leur demande seront mentionnés dans l'avis de convocation.

Droit de communication

Les documents et informations prévus à l'article R.225-73 du Code de commerce pourront être consultés sur le site de la Société (www.inventivapharma.com) ainsi qu'au siège social de la Société, à compter de la convocation à l'Assemblée Générale des actionnaires.

Les actionnaires sont informés qu'un avis de convocation sera publié au BALO quinze (15) jours au moins avant la date de l'Assemblée Générale des actionnaires reprenant les éventuelles modifications apportées à l'ordre du jour à la suite de demandes d'inscription de projets de résolutions présentées par des actionnaires et/ou le comité d'entreprise.

27. TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL ET DU RAPPORT DE GESTION ISSU DU CODE DE COMMERCE

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-III, 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 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 pour	Paragraphes	Pages
1. COMPTES SOCIAUX	RFA	26.5	
2. COMPTES CONSOLIDÉS	RFA	N/A	
3. RAPPORT DE GESTION			
3.1. 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 <i>Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce</i>		6 et 9	
Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe <i>Art. L. 233-26, L. 225-100, al. 3, L. 225-100-1 et/ou, L. 225-100-2 du Code de commerce</i>	RFA	6, 9 et 20	
Evolution prévisible de la société et/ou du groupe <i>Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L. 233-26, R. 225-102 du Code de commerce</i>		12	
Indicateurs clés de nature financière et non financière de la société et du groupe <i>Art. L. 225-100, al. 3 et 5, , L. 225-100-1 L. 223-26 et/ou L. 225-100-2, du Code de commerce</i>	RFA	3	
Evénements post-clôture de la société et du groupe <i>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</i>		12.1	
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 <i>Art. L. 225-100, al. 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2, L. 223-26 du Code de commerce</i>	RFA	4.4	
Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe <i>Art. L.225-100 al. 4 et 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2 al. 2 et 4, du Code de commerce</i>	RFA	4	
Informations sur la R&D de la société et du groupe <i>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</i>		11	
3.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société			
Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale en cas de modification Art. R. 225-102 du Code de commerce		21.2.2.2	

Répartition et évolution de l'actionnariat		18.1		
Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent <i>Art. L. 233-13 du Code de commerce</i>		N/A		
Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français <i>Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce</i>		N/A		
Liste des succursales <i>Art. L 232-1 II du Code de Commerce</i>		N/A		
Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées <i>Art. L 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce</i>		N/A		
Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) <i>Art. L. 225-211 du Code de commerce</i>	RFA	21.1.3		
État de la participation des salariés au capital social <i>Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce</i>		17.3		
Exposé des éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique <i>Art L225-100-3 du Code de commerce</i> <ul style="list-style-type: none"> - La structure du capital de la société, - Les 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, - Les 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, - La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci, - Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier, - Les 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, - Les règles applicables à La nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ou du directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société, - Les pouvoirs du conseil d'administration en particulier l'émission ou le rachat d'actions, - Les 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, - Les accords prévoyant des indemnités pour Les membres du conseil d'administration ou du directoire 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 	RFA			
			18.1	
			18.5	
			18.1	
			N/A	
			N/A	
			18.5	
			21.2.2	
			21.2.2.1	
			18.6	
	N/A			

Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale en matière d'augmentations de capital <i>Art. L. 225-100, al. 7 du Code de commerce</i>	RFA	21.1.5	
Mention des ajustements éventuels :			
- pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions		N/A	
- pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières <i>Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce</i>		N/A	
Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents <i>Art.243 bis du Code général des impôts</i>		20.7	
Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement <i>Art 223 quater du Code général des impôts</i>		N/A	
Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance <i>Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce</i>		26.3.2	
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles <i>Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce</i>		N/A	
Conventions conclues entre un mandataire ou un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote et une filiale (hors conventions courantes) <i>Art. L. 225-102-1 al. 13 du Code de commerce</i>		19	
3.3 Informations portant sur les mandataires sociaux			
Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun des mandataires durant l'exercice <i>Art. L. 225-102-1, al. 4 du Code de commerce</i>		14.1.2	
Rémunérations et avantages de toute nature versés durant l'exercice à chaque mandataire social par la société, les sociétés qu'elle contrôle et la société qui la contrôle <i>Art. L. 225-102-1, al. 1, 2 et 3 du Code de commerce</i>		15.1	
Engagements liés à la prise, à la cessation ou au changement de fonctions <i>Art. L. 225-102-1, al. 3 du Code de commerce</i>		26.1.1.4	
En cas d'attribution de stock-options, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision :			
- soit d'interdire aux dirigeants de lever leurs options avant la cessation de leurs fonctions ;		N/A	
- soit de leur imposer de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions tout ou partie des actions issues d'options déjà exercées (en précisant la fraction ainsi fixée) <i>Art. L. 225-185, al. 4 du Code de commerce</i>		N/A	
Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société Art. L. 621-18-2, R. 621-43-1 du Code monétaire et financier ; <i>Art. 223-22 et 223-26 du Règlement général de l'AMF</i>		17.3	
En cas d'attribution d'actions gratuites, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision :			

- soit d'interdire aux dirigeants de céder avant La cessation de leurs fonctions les actions qui leur ont été attribuées gratuitement ;		N/A	
- soit de fixer La quantité de ces actions qu'ils sont tenus de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions (en précisant la fraction ainsi fixée) <i>Art. L. 225-197-1-II, al. 4 du Code de commerce</i>		N/A	
3.4. 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 <i>Art. L. 225-102-1, al. 5 à 8, R. 225-104, R. 225-105 et R. 225-105-2-II du Code de commerce</i>		26.2.1	
Information sur les activités dangereuses <i>Art. L. 225-102-2 du Code de commerce</i>		26.2.1	
Indiquer dans une rubrique « économie circulaire » <i>Art. R 225-105-1 modifié du Code de commerce</i>		26.2.1	
- les engagements en faveur de la lutte contre le gaspillage alimentaire,		26.2.1	
- des informations supplémentaires sur la gestion et la valorisation des déchets,		26.2.1	
- 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		26.2.1	
3.4. Autres informations			
Montant des prêts à moins de 2 ans consentis par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des micro-entreprises, des PME ou à des entreprises de taille intermédiaire avec lesquelles elle entretient des liens économiques le justifiant		N/A	
Information sur les paiements effectués au profit des autorités de chacun des États ou territoires dans lesquels la Société exerce les activités suivantes : l'exploration, la prospection, la découverte, l'exploitation ou l'extraction d'hydrocarbures, de houille et de lignite, de minerais métalliques, de pierres, de sables et d'argiles, de minéraux chimiques et d'engrais minéraux, de tourbe, de sel ou d'autres ressources minérales ou en l'exploitation de forêts primaires		N/A	
4. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	RFA	1.1	
5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables IFRS	RFA	20.4	
6. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises	RFA	26.6	
Descriptif du programme de rachat d'actions		N/A	
Communication relative aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes		26.3.3	
Rapport du président sur le gouvernement d'entreprise et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques		26.1	

Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président sur le gouvernement d'entreprise et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques		26.1.3	
--	--	---------------	--