



INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 166.247,77 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 13 avril 2018 sous le numéro R.18-013. 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).

Sommaire

Profil de la Société	7
Équipe dirigeante	8
Chiffres clés	11
Historique de la société	12
1 Activités et marchés	16
1.1 Aperçu des activités	16
1.1.1 Présentation générale d'Inventiva	16
1.1.2 Stratégie	20
1.1.3 Avantages et atouts	22
1.1.4 Le lanifibranor : Un agoniste panPPAR de nouvelle génération permettant un traitement sur de la NASH et de la SSc	24
1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de dermatane et chondroïtine sulfates	42
1.1.6 Programmes internes de découverte de médicaments d'Inventiva : des approches innovantes pouvant offrir de nouvelles opportunités pour la mise en œuvre de futurs partenariats et accords de licence	52
1.1.7 Partenariat avec ABBVIE : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes	56
1.1.8 Collaboration avec Boehringer Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la société dans le domaine de la fibrose	59
1.1.9 Organisation des activités de recherche	59
1.1.10 Unité de production et équipement	60
1.1.11 Un processus de fabrication sous-traité à des fabricants de médicaments spécialisés	61
1.2 Brevets et licences	61
1.2.1 Politique d'innovation	61
1.2.2 Brevets et demandes de brevets	62
1.2.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence	74
1.2.4 Autres éléments de propriété intellectuelle	76
1.3 Contrats importants	77
1.3.1 Contrat d'achat d'actifs avec Abbott	77
1.3.2 Partenariat de recherche avec ABBVIE	77
1.3.3 Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim	78
1.3.4 Les contrats de collaboration scientifique, d'essais cliniques et pré-cliniques	78
1.3.5 Contrats de CRO	80
1.3.6 Contrats de manufacturing et de Central Labs	82
1.3.7 Contrat de service	83
2 Facteurs de risque et contrôle interne	85
2.1 Facteurs de risques	85
2.1.1 Risques liés à l'activité de la société	85
2.1.2 Risques liés à l'organisation de la société	92
2.1.3 Risques règlementaires et juridiques	97
2.1.4 Risques financiers	103
2.1.5 Assurances et couvertures de risques	107

2.1.6	Faits exceptionnels et litiges	111
2.2	Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques	112
2.2.1	Contrôle interne et gestion des risques	112
2.2.2	Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques	112
3	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	120
3.1	Présentation du Conseil d'administration	120
3.1.1	Biographie des administrateurs	120
3.1.2	Composition du Conseil d'administration	127
3.1.3	Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration	128
3.2	Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités	129
3.2.1	Mission et activité du Conseil d'administration	129
3.2.2	Mission et activité du Comité d'Audit	130
3.2.3	Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination	131
3.2.4	Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités	133
3.3	Direction générale	133
3.3.1	Directeur Général et Directeur Général Délégué	133
3.3.2	Mode d'exercice de la direction générale	134
3.3.3	Limitation des pouvoirs	134
3.4	Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise	135
3.4.1	Application du Code Middledext	135
3.4.2	Conflits d'intérêts	137
3.4.3	Participation des actionnaires à l'Assemblée générale	138
3.4.4	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	138
3.5	Rémunérations et avantages	140
3.5.1	Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux	140
3.5.2	Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2017	147
3.5.3	Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux	149
3.6	Tableau des délégations	156
4	Informations comptables et financières	163
4.1	Principaux facteurs ayant affecté la performance de la Société	163
4.1.1	Développement de programmes cliniques et précliniques	163
4.1.2	Accord conclu avec Abbott	163
4.1.3	Partenariats avec Abbvie et Boehringer Ingelheim	164
4.1.4	Crédit Impôt Recherche	165
4.1.5	Description des postes du compte de résultat	165
4.2	Analyse des résultats	168
4.2.1	Comparaison des comptes de résultats des exercices clos 2017 et 2016	168
4.2.2	Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité	169
4.2.3	Autres produits opérationnels	170
4.2.4	Charges opérationnelles	170
4.2.5	Résultat opérationnel non courant	174
4.2.6	Résultat financier	175
4.2.7	Impôts sur les sociétés	175
4.2.8	Résultat net	176
4.3	Analyse du bilan	177
4.3.1	Actif non courant	178
4.3.2	Actif courant	178

4.3.3	Capitaux propres	179
4.3.4	Passif non courant	180
4.3.5	Passif courant	180
4.4	Trésorerie et Capitaux	181
4.4.1	Trésorerie	181
4.4.2	Apports en capital	182
4.4.3	Financement par emprunt bancaire	182
4.4.4	Financement par le CIR	184
4.4.5	Autres sources de financement	184
4.4.6	Analyse des flux de trésorerie	184
4.5	Evènements récents	189
4.6	Comptes IFRS	190
4.6.1.	Incorporations par référence des comptes IFRS 2016 et 2015	190
4.6.2.	Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2017 établis selon le référentiel comptable IFRS	191
4.7	Rapport du Commissaire aux comptes	251
5	Responsabilité d'Entreprise	252
5.1	Informations sociales	252
5.1.1	Effectif	252
5.1.2	Organisation du temps de travail	254
5.1.3	Relations sociales	254
5.1.4	Santé et Sécurité	256
5.1.5	Formation	257
5.1.6	Égalité de traitement	257
5.1.7	Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail (« OIT »)	258
5.2	Informations environnementales	258
5.2.1	Politique générale en matière environnementale	258
5.2.2	Pollution	260
5.2.3	Economie circulaire	260
5.2.4	Changement climatique	262
5.2.5	Protection de la biodiversité	262
5.3	Informations Sociétales	263
5.3.1	Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société	263
5.3.2	Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)	263
5.3.3	Sous-traitance et fournisseurs	264
5.3.4	Loyauté des pratiques	265
5.3.5	Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme	266
5.4	Note méthodologique	266
5.5	Rapport de l'Organisme tiers indépendant	268
6	Autres informations	271
6.1	Capital et actionnariat	271
6.1.1	Capital social	271
6.1.2	Principaux actionnaires	272
6.1.3	Droits de vote des principaux actionnaires	274
6.1.4	Déclaration relative au contrôle de la Société	274
6.1.5	Politique de distribution des dividendes	275
6.1.6	Acquisition par la Société de ses propres actions	276
6.1.7	Opérations des dirigeants sur les titres de la société	279

6.1.8	Cours de bourse	280
6.2	Titres donnant accès au capital et options d'achat	280
6.2.1	Bons de souscription d'actions (« BSA »)	280
6.2.2	Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)	281
6.2.3	Actions attribuées gratuitement (« AGA »)	282
6.2.4	Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés	285
6.2.5	Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua	286
6.3	Principales dispositions statutaires	287
6.3.1	Acte constitutif et statuts	287
6.3.2	Documents accessibles au public	296
6.4	Personnes responsables	296
6.4.1	Attestation du responsable du document de référence	296
6.4.2	Responsable de l'information financière	297
6.5	Commissaires aux comptes	297
7	Assemblée Générale	299
7.1	Informations financières en normes françaises	299
7.1.1	Présentation des comptes annuels	299
7.1.2	Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2017	302
7.1.3	Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes 2017 en normes françaises	338
7.1.4	Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours des cinq derniers exercices	345
7.1.5	Informations sur les délais de paiement des clients et des fournisseurs	346
7.2	Rapport sur les conventions réglementées	347
7.3	Projets de résolutions relatives aux délégations financières proposées à l'Assemblée Générale mixte du 28 mai 2018	349
Glossaire		356
8	Tables de concordance	360
8.1	Table de concordance du document de référence	360
8.2	Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale	363

Définitions

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

Informations prospectives

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

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 2 « Facteurs de risques et contrôle interne » du présent document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet significatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre toute ou partie de leur investissement.

Informations sur le marché et la concurrence

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

Glossaire

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

Arrondi des chiffres

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

Abréviations

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

Profil de la Société

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

Son produit phare, le lanifibranor (IVA337), est un candidat médicament qui dispose d'un mécanisme d'action unique passant par l'activation de l'ensemble des PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, ou *peroxisome proliferator-activated receptor*) alpha, gamma et delta qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle du processus fibrotique. Son action anti-fibrotique permet notamment de cibler deux indications à fort besoin médical : la stéatose hépatique non alcoolique (ci-après « **NASH** »), une pathologie sévère du foie en fort développement et qui touche déjà aux États-Unis plus de 30 millions de personnes, et la sclérodermie systémique (ci-après « **SSc** »), une maladie dont le taux de mortalité est très élevé et sans aucun traitement approuvé à ce jour.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec l'odiparcil (IVA 336) pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy), une maladie génétique rare et très grave de l'enfant. Ce candidat médicament a également le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS, où s'accumulent des sulfates de chondroïtine ou de dermatane (MPS I ou syndromes de Hurler/Sheie, MPS II ou syndrome de Hunter, MPS IVa ou syndrome de Morquio et MPS VII ou syndrome de Sly). Inventiva développe également un portefeuille de projets dans le domaine de l'oncologie.

Inventiva s'est entourée de partenaires de renom dans le secteur de la recherche tels que l'Institut Curie dans le domaine de l'oncologie. Deux partenariats stratégiques ont également été mis en place avec AbbVie et Boehringer Ingelheim, respectivement dans le domaine des maladies auto-immunes (notamment dans le psoriasis) et de la fibrose. Ces partenariats prévoient notamment le versement à Inventiva de paiements en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux ainsi que des redevances sur les ventes des produits développés dans le cadre de ces partenariats.

Inventiva emploie à ce jour plus de 100 personnes hautement qualifiées et bénéficie d'installations de Recherche et Développement (ci-après « **R&D** ») de pointe achetées au groupe pharmaceutique international Abbott regroupant, près de Dijon, une chimiothèque de plus de 240.000 molécules et des plateformes en biologie, chimie, ADME et pharmacologie.

Équipe dirigeante

Organisation de la société, une équipe dirigeante solide et complémentaire

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

L'équipe de direction



Frédéric Cren, **Président-Directeur Général et co-fondateur**

Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le Président Directeur Général et le co-fondateur d'Inventiva. Il a occupé plusieurs postes-clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott de 2010 à 2012. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, M. Cren a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, il a été responsable de la franchise fénofibrate de Fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, il est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, M. Cren a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group en tant que consultant et manager au sein du pôle santé de ce même groupe. Il est titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MA de l'Université Johns Hopkins et d'une licence de l'Université Paris IX Dauphine.



Docteur Pierre Broqua, **Directeur scientifique et co-fondateur**

Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 25 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et, enfin, d'Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. Parmi ses plus remarquables accomplissements, il y'a la co-découverte de lanifibranor et, alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals, la co-découverte du dégarelix, un antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®). Pierre Broqua est titulaire d'un doctorat en pharmacologie de l'Université Paris-Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.

	<p>Jean Volatier, Directeur administratif et financier</p> <p>Jean Volatier a commencé sa carrière chez PricewaterhouseCoopers dans les bureaux de Paris et de Philadelphie (de 1989 à 1996). De 1996 à 1999, il a travaillé pour les Laboratoires URGO Soins & Santé, en charge du contrôle de gestion opérationnel, puis de la direction financière des opérations internationales des Laboratoires Fournier, poste qu'il a occupé jusqu'en 2006. De 2007 à 2011, M. Volatier a occupé différents postes de directeur administratif et financier au sein des groupes Soufflet et NAOS. Jean a obtenu un Magistère en Sciences de Gestion de l'Université Paris IX Dauphine en 1989 et est titulaire du D.E.S.C.F. En 2011, il a obtenu le Mastère Executive Management Global RSE de Mines ParisTech.</p>
	<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>Le Dr. 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. Le Dr. 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 Irena Konstantinova, Directrice de la biologie et de la pharmacologie</p> <p>Irena a rejoint Inventiva après avoir travaillé chez Novartis UK, où elle a dirigé une équipe en charge de la découverte et l'identification de NCE et de NBE principalement dans le domaine de la fibrose pulmonaire idiopathique et de l'hypertension artérielle pulmonaire. Elle dispose d'une connaissance technique approfondie des mécanismes de signalisation cellulaire et des modèles précliniques de plusieurs maladies respiratoires, fibrose et diabète. Irena est également l'auteur de nombreuses publications réputées notamment au sujet de la nature et du développement cellulaire. Elle poursuit son doctorat en médecine moléculaire à l'institut Max Planck pour le développement de la science en Allemagne.</p>



Docteur Christian Montalbetti, **Directeur de la chimie**

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. Le Dr. Montalbetti 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.

Chiffres clés

La Société qui ne détient aucune filiale ou participation, a établi de façon volontaire, en plus de ses comptes annuels en normes comptables françaises qui figurent à la section 7.1.2 du présent document de référence, des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (ci-après « les normes IFRS » ou « IFRS »), présentés dans la section 4.6 du présent document de référence.

Informations financières sélectionnées du bilan

ACTIF (en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Actif non courant	7 147	7 611
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	1 806	2 073
<i>dont autres actifs non courants</i>	5 341	5 539
Actif courant	67 220	41 248
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	59 051	24 868
TOTAL ACTIF	74 367	48 860
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en milliers d'euros)		
Capitaux propres	64 009	35 723
Passif non courant	1 563	4 536
<i>dont impôts différés passifs</i>	-	3 013
Passif courant	8 795	8 601
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	74 367	48 860

Informations financières sélectionnées du compte de résultat

En milliers d'euros	2017	2016
Produit des activités ordinaires	6 521	9 446
Autres produits opérationnels courants	5 161	4 906
Frais de recherche	(26 733)	(22 145)
Marketing - Développement commercial	(353)	(492)
Frais généraux et administratifs	(5 063)	(3 764)
Résultat opérationnel courant	(20 467)	(12 049)
Autres produits opérationnels non courants	255	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(704)	(970)
Résultat opérationnel	(20 916)	(13 019)
Résultat financier	278	460
Produit d'impôt	3 409	5 514
Résultat Net	(17 229)	(7 045)

Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

En milliers d'euros	2017	2016
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(17 002)	(14 861)
<i>dont marge brute d'autofinancement</i>	(23 232)	(15 295)
<i>dont variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</i>	6 230	434
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	6 171	17 203
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	45 015	(71)
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	34 183	2 272
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	24 868	22 596
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	59 051	24 868

Les informations figurant à la présente section n'intègrent pas le produit de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, que la Société recevra à l'issue du règlement-livraison de l'opération qui devrait intervenir le 17 avril 2018, étant précisé que la part de l'émission réalisée auprès d'investisseurs situés en dehors des Etats-Unis fait l'objet d'une garantie de règlement-livraison.

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 60,3% du capital et 75,3% des droits de vote de la Société, au 28 février 2018.

2012

Rachat à deux filiales d'Abbott, Laboratoires Fourniers S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., par la Société d'une plateforme intégrée de recherche et développement (R&D), comprenant des laboratoires de 12.000 m² 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 lanifibranor dans le traitement des maladies fibrotiques.

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

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

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 lanifibranor dans le traitement de la SSc.

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

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

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

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

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

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

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 (se référer à la section 1.1.8 du document de référence).

Lancement de l'étude de Phase IIb NATIVE (*Nash Trial to Validate Lanifibranor Efficacy*) chez des patients atteints de la NASH avec lanifibranor (se référer à la section 1.1.4.2 du document de référence).

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

Démonstration de l'activité d'odiparcil dans un modèle relevant de la MPS VI (se référer à la section 1.1.5.2 du document de référence).

Obtention d'une bourse ANR dans le cadre du projet YAP/TEAD d'un montant de 800.000 euros dont 200.000 euros pour la Société dans le cadre du projet Hippocure mené conjointement avec l'Institut Curie. Projet débuté en octobre 2016 pour une durée de 30 mois selon des termes et conditions déjà définis et agréés par l'Institut Curie et la Société dans le dossier déposé à l'ANR.

Création d'un consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans leur domaine pour le projet TheraYap et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program) pour un montant de 1.500.000 euros dont 760.000 euros pour la Société.

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

2017

Introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris en février 2017. Réalisée dans le cadre d'une offre au public et d'un placement global à destination d'investisseurs institutionnels

européens et américains, l'introduction en bourse a permis de lever un montant brut d'environ 48,5 millions d'euros par voie d'augmentation de capital.

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

Lancement de l'étude de Phase IIa « iMProveS » et recrutement du 1^o patient. Cette étude a pour objectif l'évaluation du candidat médicament odiparcil pour les patients souffrant de la MPS VI.

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

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

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

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

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

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

2018

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

Inventiva annonce les résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAG intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

Inventiva annonce les premiers résultats des études de carcinogénicité de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR lanifibranor chez le rat.

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

Inventiva annonce le lancement d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, dont le règlement-livraison devrait intervenir le 17 avril 2018.

1 Activités et marchés

1.1 Aperçu des activités

1.1.1 Présentation générale 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 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 (ci-après « **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. Cette plateforme comprend des laboratoires de 12.000m² situés près de Dijon (Bourgogne, France), des équipements et une chimiothèque de 240.000 molécules.

La Société a conclu des accords de partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux tels que Abbvie et Boehringer Ingelheim pour la découverte de nouvelles cibles et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques

Au 31 décembre 2017, l'équipe de la Société comprend 107 salariés dont 90 directement impliqués dans les activités de R&D. 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.

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 (lanifibranor et odiparcil) en phase clinique, le programme ROR γ en partenariat avec AbbVie dans le traitement des maladies auto-immunes 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 une collaboration pluriannuelle 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'Hôpital pour Enfants de 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 60,3% et 75,3% du capital et des droits de vote de la Société au 28 février 2018.

1.1.1.1 Portefeuille produit

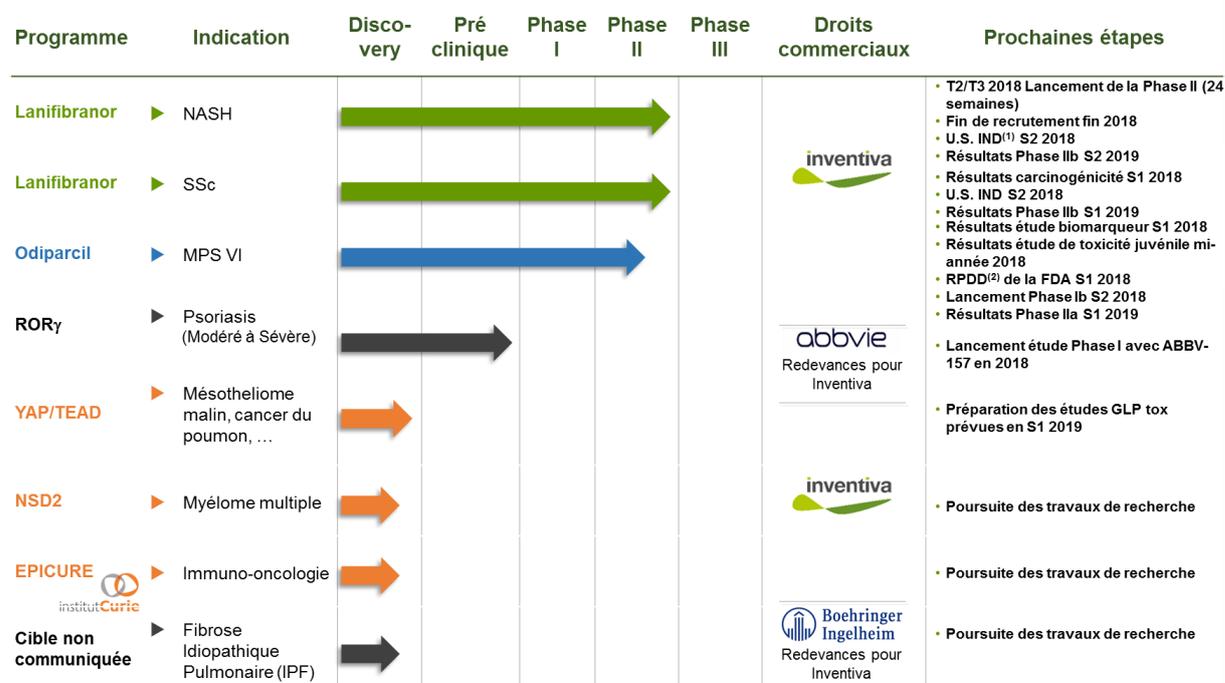
Les programmes cliniques et précliniques de la Société sont présentés ci-dessous. Les résultats inhérents à ces programmes, peuvent faire l'objet de publications scientifiques mises à disposition sur le site internet de la Société.

- Lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique en Phase clinique I Ib pour le traitement de la SSc et de la NASH ;
- Odiparcil, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses (MPS I, MPS II, MPS IVa, MPS VI et MPS VII), en Phase clinique IIa pour le traitement de la MPS VI ;
- YAP/TEAD, sur des inhibiteurs de l'interaction des facteurs de transcription YAP et TEAD, en phase de recherche, pour traiter des cancers rares (mésothéliome, malin, mélanome uvéal) ainsi que des cancers très fréquents (cancer du poumon³, cancer du sein triple négatif, carcinome, hépatocellulaire, hépatoblastome) ;
- 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 ;
- NSD2, sur des inhibiteurs d'une enzyme épigénétique NSD2, en phase de recherche, pour traiter le cancer du myélome multiple.

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 , en phase préclinique pour le traitement de maladies auto-immunes ;
- le partenariat avec Boehringer Ingelheim, en phase de recherche, ayant pour objectif la découverte de nouveaux traitements pour l'IPF.

Figure 1 Pipeline de candidats médicaments en cours de développement



Source : données de la Société

⁽¹⁾IND : Investigational New Drug

⁽²⁾RPDD : Rare Pediatric Disease Designation

³ Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

La Société détient la propriété intellectuelle sur l'ensemble de son portefeuille à l'exception des programmes de collaboration avec Abbvie et Boeringher Ingelheim, qui détiennent ces droits en pleine propriété ou en copropriété avec la Société (se référer au paragraphe 1.3 du présent document de référence)

1.1.1.2 Le lanifibranor

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 . Le lanifibranor, 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 lanifibranor a été arrêté par Abbott pour des raisons stratégiques malgré des résultats de phase IIa positifs en termes 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 du lanifibranor dans le T2DM et plusieurs maladies fibrotiques. Etant donné le besoin médical, la forte concurrence dans le T2DM et les résultats positifs du lanifibranor dans de nombreux modèles relevant de la fibrose, la Société a décidé de poursuivre le développement du lanifibranor dans le traitement des maladies fibrotiques telles que la Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NASH) et la Sclérodémie Systémique (SSc), une maladie rare. La propriété intellectuelle du lanifibranor appartient en totalité à la Société et les brevets protègent la molécule du lanifibranor 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, le lanifibranor est le premier candidat médicament anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son activité panPPAR. Le lanifibranor 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 au lanifibranor de ralentir, interrompre voire inverser la progression de la fibrose. Le lanifibranor 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, le lanifibranor a démontré une bonne tolérance, un profil de sécurité favorable 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 et sur la stéatose ainsi que l'activité anti-inflammatoire du produit positionnent idéalement le lanifibranor comme un candidat médicament pour le traitement des patients atteints de la NASH, maladie dont le marché, dans le monde, est évalué entre 35 milliards et 40 milliards de dollars⁴.

Sur la base de ces études, la Société a initié en 2017, en Europe, l'étude de phase IIb NATIVE (*Nash Trial to Validate Lanifibranor Efficacy*) afin de démontrer l'efficacité du lanifibranor chez des patients

⁴ Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

atteints de cette pathologie, et dont elle anticipe la publication des résultats au deuxième semestre 2019. Cette étude, portant sur un total de 225 patients, permettra en cas de résultats positifs de débiter une étude pivotale de phase III au plus tôt au cours du premier semestre 2020 en Europe et aux Etats-Unis.

Les effets anti-fibrotiques du lanifibranor 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 le lanifibranor comme le premier traitement pouvant retarder voire arrêter la progression de la SSc, maladie pour laquelle le lanifibranor a obtenu en Europe et aux Etats-Unis le statut de médicament orphelin et dont le marché présente un potentiel commercial important (il est par exemple estimé aux Etats-Unis à plus de 1 milliard de dollars⁵). La Société a finalisé en 2017 le recrutement de 145 patients dans le cadre de l'étude de Phase IIb (étude FASST : *For a Systemic Sclerosis Treatment*) dont le protocole suit les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et dont elle anticipe de publier les résultats au début du premier semestre 2019. En cas de résultats positifs, la Société projette de débiter une unique étude pivotale de Phase III à la fin du deuxième 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 a conduit les dernières études réglementaires d'innocuité nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM du lanifibranor 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. La Société a publié en 2017 les résultats positifs de l'étude de 12 mois chez le singe et poursuit les études de carcinogénicité dont la Société a annoncé les premiers résultats en mars 2018, et dont la phase de revue détaillée des deux études chez le rat et la souris devrait être finalisée d'ici la fin du deuxième trimestre 2018.

En préparation de l'étude de Phase III dans la NASH et dans la SSc, la Société anticipe d'ouvrir auprès de la FDA aux Etats-Unis deux IND (*Investigational New Drug*) pour le lanifibranor pour chacune des indications, dans le courant du second semestre 2018.

Par ailleurs, la Société envisage, en cas de résultats positifs de l'étude FASST, de déposer auprès des autorités réglementaires européennes une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du lanifibranor au cours du second semestre 2019, permettant ainsi une commercialisation anticipée du produit en parallèle de la réalisation de l'étude pivotale de Phase III.

1.1.1.3 Odiparcil

Odiparcil est le second candidat médicament le plus avancé de la Société. Odiparcil 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 ») où s'accumulent des sulfates de chondroïtine et de dermatane. 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 odiparcil pour le traitement de la mucopolysaccharidose.

Les MPS sont des maladies génétiques dégénératives rares 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'odiparcil a pu réduire

⁵ Source : présentation aux investisseurs de Corbus ; présentation aux investisseurs de Cytori Therapeutics

l'accumulation intracellulaire de GAGs in vitro, dans des cellules de patients, et in vivo dans des modèles murins.

Odiparcil pourrait avoir un fort potentiel de vente, avec un maximum cumulé estimé par la Société à plus de 0,5 milliards d'euros dans les indications ciblées (MPS I, II, IVa, VI et VII)⁶ à l'horizon 2030. En effet bien que le nombre de patients atteints de ces formes de MPS soit limité à environ 9.000 au niveau mondial⁷, 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, odiparcil 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.

En janvier 2018, la Société a annoncé avoir recruté en Europe, à la fin de l'année 2017, le premier patient dans le cadre de l'étude de Phase IIa « iMProveS ». En parallèle, la Société prévoit de lancer, en Europe, à compter du second semestre de l'année 2018, une étude de Phase Ib chez les enfants atteints de la MPS VI et dont la Société anticipe les résultats en 2019. En cas de résultats positifs de l'étude iMProveS, la Société pourrait débiter dans le courant de l'année 2020 une étude pivotale de Phase III, dont le protocole sera déterminé à l'issue des résultats des études en cours et à venir.

En février 2018, la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAGs intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI. Les données confirment l'identification d'un biomarqueur très prometteur de la MPS VI et l'efficacité limitée de la thérapie enzymatique substitutive (TES) pour réduire les GAG leucocytaires.

La Société anticipe par ailleurs de publier dans le courant du premier semestre 2018 les résultats de l'étude de toxicité juvénile.

1.1.1.4 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 des cancers rares (mésothéliome malin, mélanome uvéal) ainsi que des cancers très fréquents (cancer du poumon⁸, cancer du sein triple négatif, carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome) ;
- Projet Epicure : une collaboration avec l'Institut Curie qui se concentre sur deux nouvelles cibles épigénétiques relevant de l'immuno-oncologie ; et
- NSD2 : une cible épigénétique pour traiter le cancer du myélome multiple.

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.

Ce plan de développement est en ligne avec les éléments communiqués dans l'information relative aux résultats annuels 2017 publiée le 7 mars 2018.

1.1.2 Stratégie

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

⁶ Sur la base des estimations de ventes d'odiparcil dans la MPS I, II, IVa, VI et VII effectuées dans le cadre d'une étude produite par REMAP Consulting pour la Société en février 2018.

⁷ Population estimée sur les niveaux de prévalence constatés dans chacune des formes de MPS, MPS I (1/100.000), MPS II (1/166.000), MPS IVa (1/250.000), MPS VI ((1/250.000), MPS VII (<1/1.000.000).

⁸ Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014.

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.

1.1.2.1 Lanifibranor : 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 le lanifibranor est de finaliser les études cliniques de Phase IIb en cours dans la NASH (étude *Nash Trial to Validate Lanifibranor Efficacy* ou NATIVE dont les résultats sont attendus au second semestre 2019) et dans la SSc (étude *For a Systemic Sclerosis Treatment* ou FASST dont les résultats sont attendus au début du premier semestre 2019). Dans la SSc, si l'efficacité et l'innocuité étaient confirmées, la Société pourrait être en mesure de déposer auprès de l'EMA au cours du second semestre 2019 une demande de mise sur le marché conditionnelle 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 du lanifibranor 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 du lanifibranor 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.

1.1.2.2 Odiparcil : progresser rapidement dans le développement en propre de ce candidat médicament en vue d'une autorisation de mise sur la marché

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 de l'odiparcil pour le traitement des MPS où s'accumulent des sulfates de chondroïtine et de dermatane (MPS I, MPS II, MPS IVa, MPS VI et MPS VII).

En 2017, la Société a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA aux Etats-Unis et par l'EMA en Europe, pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI. Elle anticipe également l'obtention de la désignation de maladie pédiatrique rare (Rare Pediatric Disease Designation) qui pourrait aboutir à l'attribution d'un *priority review voucher* au moment du dépôt d'autorisation de mise sur le marché.

En janvier 2018, la Société a annoncé avoir recruté en Europe, à la fin de l'année 2017, le premier patient dans le cadre de l'étude de Phase IIa « iMProveS ». Les résultats de l'étude iMProveS permettront également de lancer les études pour obtenir l'approbation dans les autres formes de MPS visées.

La Société considère qu'elle peut développer l'odiparcil, jusqu'en Phase III, du fait d'un nombre restreint de patients, de centres et de praticiens spécialisés. Afin de mener à bien cette stratégie, la Société s'est entourée des spécialistes reconnus dans cette pathologie et a d'ores et déjà établi des liens avec les associations de patients atteints de MPS. La Société pourrait, en cas d'autorisation de mise sur le marché, assurer en propre ou via un partenariat la commercialisation de l'odiparcil.

1.1.2.3 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.

1.1.3 Avantages et atouts

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.

1.1.3.1 Le lanifibranor, 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 lanifibranor 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 foie⁹. Ce marché est estimé entre 35 et 40 milliards de dollars au niveau mondial¹⁰. 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, lanifibranor a démontré un effet protecteur et curatif dans la fibrose hépatique (se référer au paragraphe « Le lanifibranor a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes » de la section 1.1.4.1 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 au paragraphe « Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité du lanifibranor sur les principaux marqueurs métaboliques » de la section 1.1.4.1 du présent document de référence). Le lanifibranor 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 du lanifibranor.

1.1.3.2 Le lanifibranor et l'odiparcil, 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. Le lanifibranor 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, le lanifibranor a démontré un effet curatif. Parmi les molécules en développement pour le traitement de la SSc, le lanifibranor 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 principalement à des traitements enzymatiques substitutifs et le besoin médical reste très important. L'odiparcil 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, l'odiparcil est absorbé de manière

⁹ *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease, Nov. 2009;13(4):511-31.*

¹⁰ *Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014*

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 le lanifibranor pour la SSc et l'odiparcil 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 européens¹¹) 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 476.000 dollars¹²) laissent envisager pour 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 le lanifibranor dans la SSc par l'EMA en octobre 2014 en Europe et par la FDA en mars 2015 aux Etats-Unis et a annoncé, en août 2017, avoir obtenu la désignation de médicament orphelin par la FDA aux Etats-Unis et par l'EMA en Europe, pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

1.1.3.3 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.

La Société a réussi sur la base de cette expertise et de sa chimiothèque de 240.000 molécules à développer un portefeuille de 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 ainsi qu'une régression tumorale dans des modèles de xenogreffe,
- le partenariat Epicure en collaboration avec l'Institut Curie ayant pour objectif de valider deux nouvelles cibles épigénétiques en immuno-oncologie.

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. Le partenariat de recherche conclu par la Société avec Boehringer Ingelheim pour la validation d'un facteur de transcription non divulgué en tant qu'approche innovante pour le traitement de l'IPF repose notamment sur cette plateforme.

1.1.3.4 Des accords de partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux pour la découverte de nouvelles cibles et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques

Partenariat avec AbbVie

Inventiva et AbbVie, société pharmaceutique internationale de premier plan, ont mis en place en août 2012 un partenariat de recherche d'une durée de 5 ans portant initialement sur deux projets (se référer à la section 1.3.2 du présent document de référence).

¹¹ Rapport de Venture Valuation

¹² BioCentury "Making of MEPSEVII" Dec 11, 2017

Le projet principal ROR γ vise le traitement de plusieurs maladies auto-immunes, en particulier le psoriasis dans sa forme modérée à sévère. Cette collaboration a bénéficié d'une extension en septembre 2017 et pourrait entrer en développement clinique de Phase I dans le courant de l'année 2018 avec ABBV-157, le deuxième candidat clinique issu de la collaboration après l'ABBV-553. L'objet de l'extension vise à identifier un nouveau candidat clinique back-up de l'ABBV-157, ce qui souligne l'implication et la motivation d'AbbVie dans la réussite du projet.

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. Les conditions détaillées de ce contrat ne peuvent être publiées pour des raisons de confidentialité. 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.

Ce partenariat avec AbbVie a généré de 2012 à 2017 un chiffre d'affaires d'environ 3 millions d'euros par an (se référer à la section 4.2 « Analyse des résultats » du présent document de référence).

Partenariat avec Boehringer Ingelheim

En mai 2016, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim 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 Boehringer Ingelheim, ce dernier étant seul responsable des phases de développement 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 Boehringer Ingelheim. 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 1.2.3.2 « Contrat de licence » du présent document de référence).

La Société pourra 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.

Boehringer Ingelheim a exercé en septembre 2017 son option pour développer conjointement de nouveaux traitements contre l'IPF dans le cadre de cette collaboration. L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose et les données générées au cours du programme confirment son potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. L'IPF a été sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a déclenché le versement d'un paiement d'étape de 2,5 millions d'euros à Inventiva.

1.1.4 Le lanifibranor : Un agoniste panPPAR de nouvelle génération permettant un traitement sur de la NASH et de la SSc

1.1.4.1 Le lanifibranor : un produit en Phase IIb aux profils d'innocuité et d'efficacité solides

À l'origine découvert par les Laboratoires Fournier, le lanifibranor 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 le lanifibranor, la Société a procédé à une analyse approfondie du potentiel du lanifibranor 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 du lanifibranor 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.

Le lanifibranor 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.

Tableau 1 Le lanifibranor 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

Compound	PPAR α EC50 (nM)	PPAR δ EC50 (nM)	PPAR γ EC50 (nM)
▶ Lanifibranor ⁽¹⁾	1630	850	230
▶ Fenofibrate	2400	-	-
▶ Pioglitazone	-	-	263
▶ Rosiglitazone	-	-	13
▶ Elafibranor ⁽²⁾	10	100	-
▶ Seladelpar ⁽³⁾	-	2	-

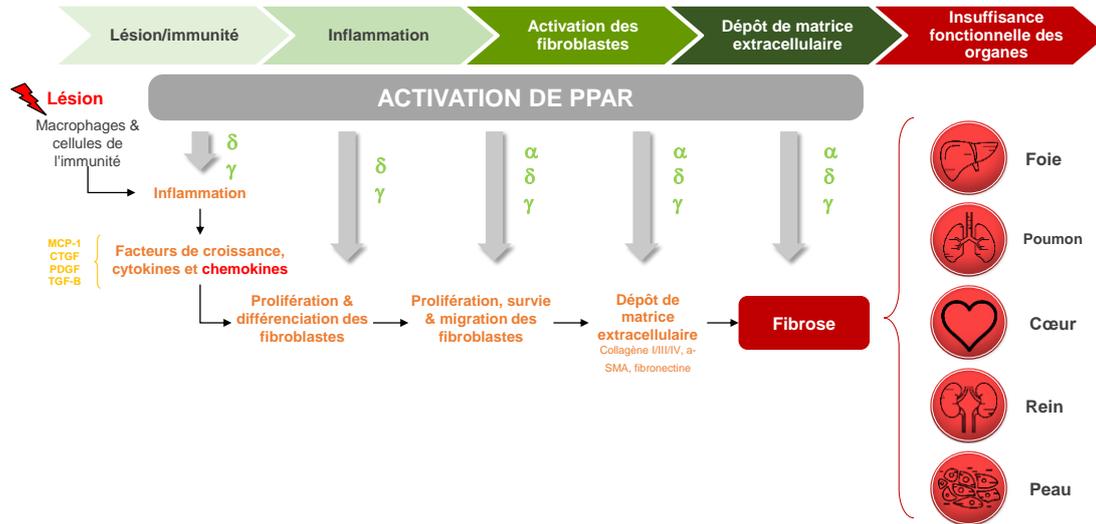
L'EC50 correspond à la concentration qui produit 50% d'activité. Plus le chiffre est faible plus la concentration active est faible.

Source: (1) données de la Société (2) Hanf R., Diabetes and Vascular Disease Research, 2014 (3) Cimabay company presentation

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. Le lanifibranor 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 que le lanifibranor 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, le lanifibranor, en activant les trois isoformes de PPAR devrait fournir une activité antifibrotique supérieure à celle d'un dual PPAR α et δ .

Figure 2 L'activation des PPARs freine la cascade fibrotique à plusieurs niveaux



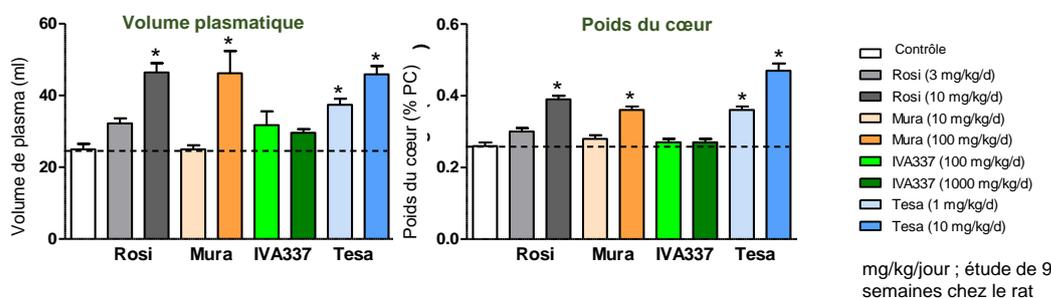
Source: Dantas AT, PPAR Research 2015; Wei J, Current Opinion in Rheumatology, 2010; Lakatos HF, PPAR Research, 2007.

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

Le lanifibranor a été choisi par la Société parmi plusieurs candidats précliniques en raison de sa bonne marge thérapeutique et de son profil d'innocuité favorable. Le profil de sécurité favorable 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 PPARα, δ et γ n'a été observé, même au plus fort niveau de doses testées.

Par exemple, le lanifibranor ne génère pas de toxicité cardiaque ou d'augmentation du volume plasmatique, deux effets indésirables bien connus des agonistes PPARγ. Comme le montre le tableau graphique 1, après 9 semaines de traitement, le lanifibranor est le seul agoniste PPAR testé qui n'augmente pas le poids du cœur et ne produit pas d'hémodilution pour une dose 5 à 10 fois supérieure à la dose thérapeutique animale, contrairement à la Rosiglitazone (PPARγ), au Muraglitazar et au Tésaglitazar (dual PPARα/γ) qui ont nettement augmenté le volume plasmatique et le poids du cœur à dose élevée.

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



Source : données de la Société

Comme on peut le constater dans le tableau 2, le lanifibranor 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.

Tableau 2 Observation des effets des traitements PPAR vs. du lanifibranor

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 myofibres 	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	

Source : données de la Société

Une étude réglementaire de toxicité de 52 semaines chez le singe a été initiée en 2015 et l'administration du produit aux animaux s'est terminée en octobre 2016. La Société a annoncé en mai 2017 qu'aucun événement clinique indésirable n'avait été constaté pendant la période de traitement à chacune des doses prévues de même qu'aucun événement secondaire typique des traitements PPAR γ n'avait été constaté. Les données cliniques, macroscopiques et biologiques enregistrées 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.

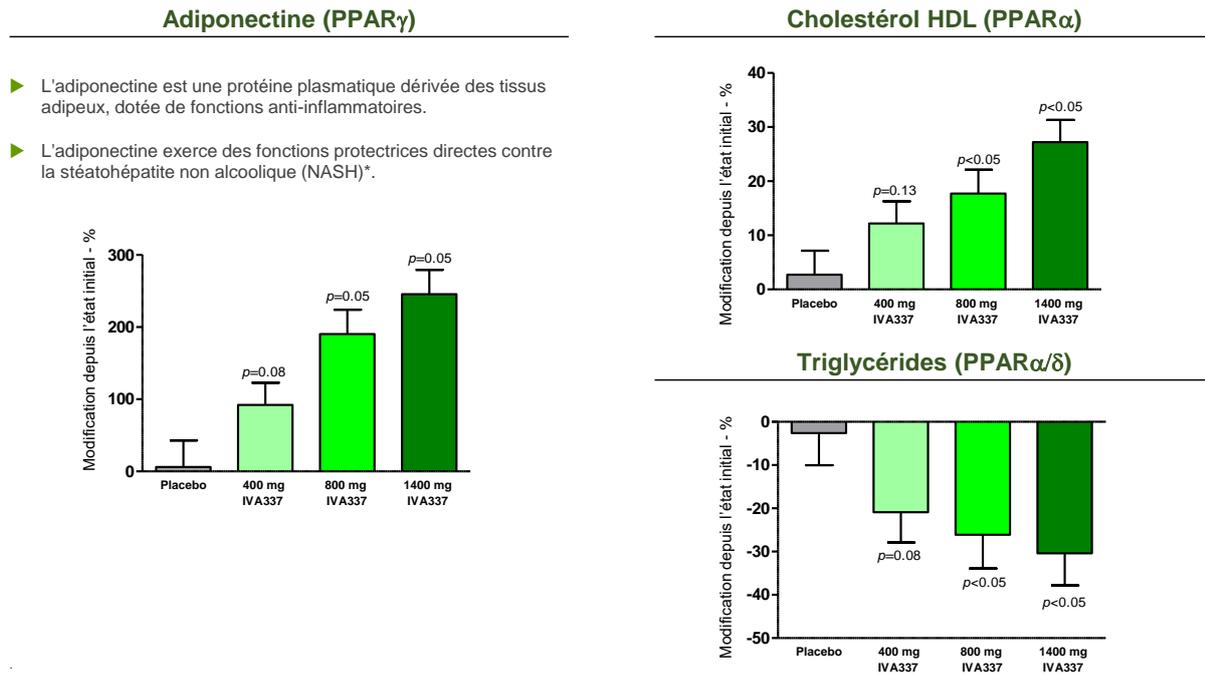
Le profil bénin du lanifibranor a été reconnu par le *Scientific Advisory Working Party* (SAWP) de l'EMA. Les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR prévoient que des études de carcinogénicité de 2 ans et de toxicité in vivo d'un an doivent être réalisées avant de débiter des études de long terme (i.e. d'une durée supérieure à 6 mois) sur l'homme. Compte tenu du profil d'innocuité favorable du lanifibranor, 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 le lanifibranor 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.

En janvier 2018, la Société a annoncé que le DSMB (*Drug and Safety Monitoring Board*) de l'étude FASST a aussi confirmé le bon profil de tolérance du lanifibranor. En effet après avoir revu toutes les données de sécurité, y compris les événements indésirables, et analysé la conduite de l'étude FASST, le DSMB a recommandé que celle-ci continue sans aucun changement au protocole.

Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité du lanifibranor sur les principaux marqueurs métaboliques

Le lanifibranor 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.

Graphique 2 Le lanifibranor améliore les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH chez les patients atteints de diabète

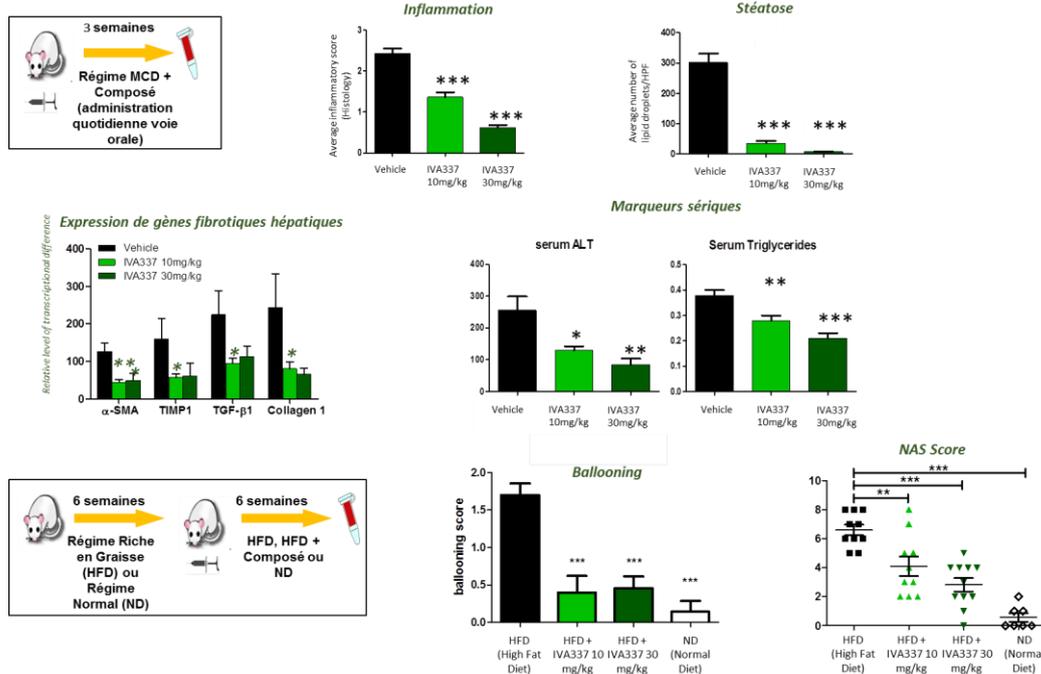


Source : données cliniques de la Société issues de la Phase IIb sur le lanifibranor chez les patients atteints de T2DM ; Ohashi, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015.

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

Le lanifibranor a aussi amélioré la stéatose, l'inflammation et la fibrose dans un modèle de stéatohépatite et dans un modèle préclinique de la NASH a réduit la stéatose, le « ballooning » du foie et le score NAS de quatre points (i.e. le score combiné de stéatose, d'inflammation hépatocellulaire et de ballooning hépatocellulaire). Le lanifibranor a également réussi à inhiber la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines.

Graphique 3 Effets du lanifibranor sur les principales lésions hépatiques dans la NASH



Source : données de la Société

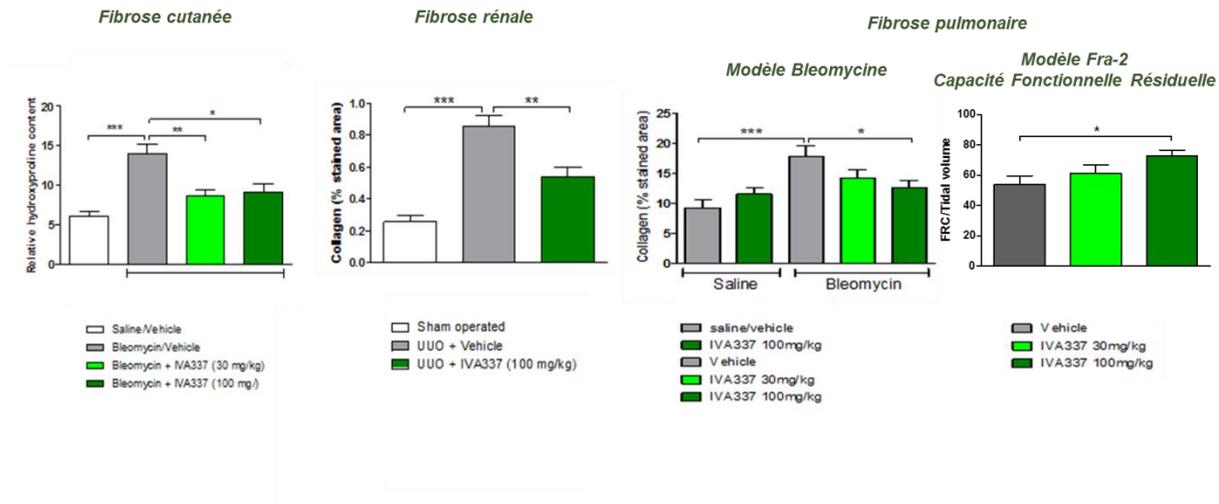
Les résultats cliniques illustrent également le profil d'innocuité favorable du lanifibranor au regard de la bonne tolérance globale et de l'absence de problèmes majeurs de sécurité comme en témoignent les mesures des marqueurs éprouvés des fonctions hépatique, rénale, cardiaque, musculaire et osseuse.

Le lanifibranor a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes

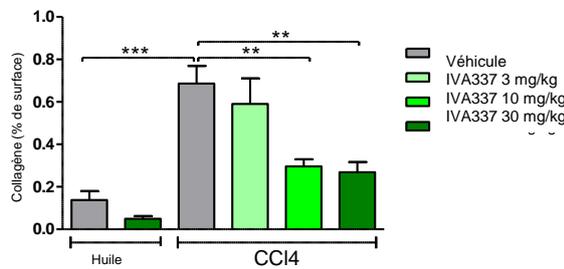
Les isoformes PPAR activées par le lanifibranor sont impliquées dans la pathogenèse de la fibrose. Plus précisément, l'activation des PPAR α , δ et γ neutralise la fibrose dans divers modèles, et l'expression des gènes PPAR γ ainsi que des gènes PPAR α est réprimée dans des biopsies de la peau et du 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 du lanifibranor a été démontrée dans plusieurs études précliniques in vitro et in vivo, au cours desquelles le lanifibranor a entraîné la régression des lésions fibrotiques préexistantes du foie et de la peau et a empêché la poursuite du développement de la fibrose. Le lanifibranor 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.

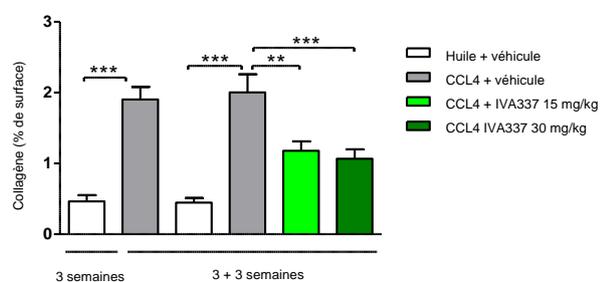
Graphique 4 Activité antifibrotique du lanifibranor



IVA337 prévient la fibrose hépatique



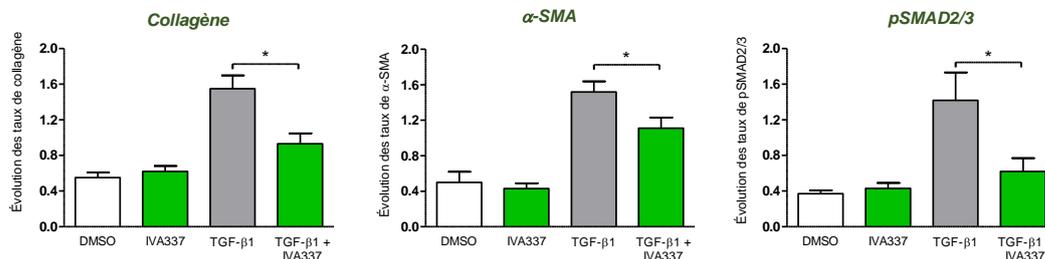
IVA337 traite la fibrose hépatique



Sources : données de la Société

Le lanifibranor a aussi démontré sa capacité à inhiber le principal facteur fibrotique, le *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), dans les fibroblastes de patients atteints de SSc, la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes étant régulée en grande partie par le TGF-β via la voie de signalisation SMAD2/3. Le lanifibranor 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.

Graphique 5 Lanifibranor inhibiteur du TGF-β



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

Pris dans leur ensemble, ces résultats ont démontré que le lanifibranor 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 du lanifibranor 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.

1.1.4.2 Plan de développement clinique du lanifibranor pour le traitement de la NASH

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

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

Le potentiel du lanifibranor 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 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. Ces résultats ont permis de montrer que le mécanisme d'action du lanifibranor en activant les PPAR α , δ et γ permettait d'agir sur les principales caractéristiques de la NASH : métaboliques, sur la stéatose, la nécro-inflammation ainsi que sur la fibrose.

La Société a lancé, en Europe, dans le courant du premier semestre 2017, l'étude NATIVE (NASH Trial to Validate Lanifibranor Efficacy), une étude clinique de phase Iib multicentrique (plus de 70 sites dans 13 pays en Europe, au Canada, en Australie ainsi qu'à l'île Maurice), randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines.

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

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

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.

En parallèle de cette Phase Iib, la Société a conduit les dernières études réglementaires d'innocuité nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM du lanifibranor 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.

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

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

La Société poursuit, comme prévu, les études de carcinogénicité, dont elle a annoncé en mars 2018 les premiers résultats des études de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR lanifibranor chez le rat. Deux études de carcinogénicité chez le rat et la souris ont été initiées en octobre 2015 après l'autorisation du protocole de l'étude par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Elles ont été réalisées par Envigo

(Royaume-Uni) une CRO (*Contract Research Organization*) ayant de l'expérience dans ce type d'études, en particulier avec des composés de la classe des PPAR. Ces études ont évalué les effets de trois doses de lanifibranor en prise quotidienne pendant une période de 104 semaines, comparées à des groupes témoins. Cette première phase s'est déroulée comme prévu et l'évaluation histopathologique des deux études est presque terminée. La phase de revue détaillée des deux études chez le rat et la souris devrait être finalisée d'ici la fin du deuxième trimestre 2018.

La phase de revue détaillée de l'étude est en cours et les résultats préliminaires de l'étude chez le rat déjà disponibles indiquent l'absence de lésions néoplasiques liées au composé, et en particulier aucune augmentation de l'incidence du cancer de la vessie, un effet qui avait été observé avec plusieurs *single* ou *dual* PPAR. Le profil modéré et équilibré du lanifibranor ainsi que sa structure chimique différente pourraient expliquer le bon profil de tolérance du produit.

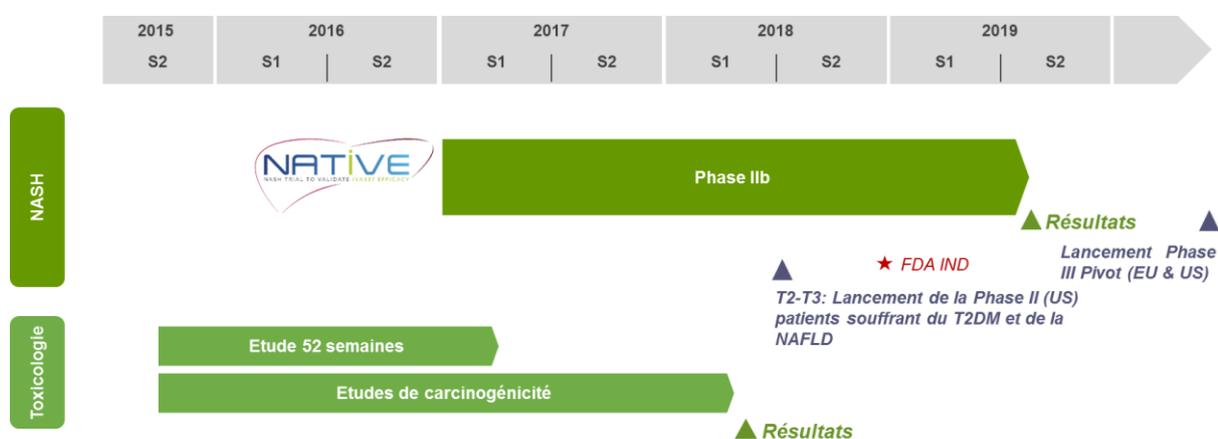
Une fois l'étude de Phase IIb finalisée, la Société prévoit de lancer une étude pivotale de Phase III au cours du premier semestre 2020 en Europe et aux États-Unis. En raison de la concurrence croissante pour recruter des patients atteints de NASH, la Société a lancé en septembre 2017 un programme supplémentaire pour augmenter le nombre de pays et de sites participant à l'étude. À l'heure actuelle, 42 sites recrutent des patients. Deux nouveaux pays ont été ouverts (Canada et Australie) et deux autres sont en cours d'ouverture. L'objectif d'Inventiva est d'ouvrir plus de 70 sites d'ici la fin du 2ème trimestre 2018. L'ouverture de pays et de sites supplémentaires va permettre d'achever le processus de recrutement des patients pour la fin 2018. Par conséquent, les principaux résultats sont attendus au 2ème semestre 2019, au lieu de début 2019 tel qu'annoncé par la Société.

Cette étude sera réalisée avec la formulation commerciale, en cours de développement. La sélection de cette formulation commerciale a été réalisée lors d'une étude de Phase I de pharmacocinétique clinique qui avait pour objectif d'évaluer l'exposition du lanifibranor générée par trois types de formulation. Cette étude de Phase I préparée avec la société Eurofins est à la date du présent document de référence terminée et les résultats inhérents favorables.

En préparation de l'étude de Phase III dans la NASH, la Société anticipe d'obtenir auprès de la FDA aux Etats-Unis une IND (*Investigational New Drug*) pour le lanifibranor pour le traitement de la NASH, dans le courant du second semestre 2018.

Le lanifibranor 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 dont les professeurs Sven Francque (*Universitair Ziekenhuis*) en Belgique, Quinten Anstee (*Newcastle University*) au Royaume-Uni, Pierre Bedossa (*Hôpital Beaujon*) en France, Elisabetta Bugianesi (*Ospedale San Giovanni Battista*) en Italie et Vlad Ratziu (*Hôpital de la Pitié-Salpêtrière*) en France.

Figure 3 Programme de développement clinique du lanifibranor dans la NASH



Source : données de la Société

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

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

L'étude menée par le Dr Cusi prévoit de recruter 64 patients traités pendant une période de 24 semaines avec une seule dose journalière de lanifibranor (800mg/jour), ainsi que 10 sujets non obèses et en bonne santé inclus dans un groupe témoin. L'objectif global de l'étude sera de mesurer les effets métaboliques de lanifibranor ainsi que son efficacité potentielle sur la stéatose chez des patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. Par ailleurs, l'étude analysera l'impact de lanifibranor sur la fibrose à l'aide de la technologie d'imagerie la plus récente. Les principaux critères d'évaluation sont une réduction de la stéatose hépatique évaluée par une technique d'imagerie de pointe, telle que la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire protonique (RMN 1H), les signes d'une amélioration métabolique de la résistance à l'insuline (clamp glycémique, taux de HbA1c), la présence d'une lipogenèse de novo, les taux d'acides gras libres et de lipides et la sécurité. L'étude devrait commencer au deuxième ou troisième trimestre 2018, en fonction de l'ouverture de l'IND par la FDA.

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

Le marché de la NASH et opportunités pour le lanifibranor

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).

Il est estimé que la NASH deviendra la principale cause de greffe du foie d'ici 2020 et augmentera de 5 à 10 fois le risque de mortalité 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

¹³ Udompap 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

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

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.

Il est estimé que 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.

Selon les estimations de Venture Valuation, les ventes du lanifibranor sur le marché de la NASH pourraient être supérieures à 3,7 milliards d'euros par an au niveau mondial²⁰. 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).

Dans l'hypothèse où OCA (candidat médicament développé par la société Intercept) et Elafibranor (candidat médicament développé par la société Genfit) seraient tous deux commercialisés, la Société estime que la part de marché du lanifibranor²¹ pourrait atteindre 10 %.

Principaux candidats médicaments en développement clinique pour le traitement de la NASH et avantages anticipés du lanifibranor

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 Cenicriviroc de Allergan.

Tableau 3 Principaux développements cliniques avancés en cours dans la NASH

Société	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Développement en cours
Intercept	OCA	Agoniste FXR	Voie orale	Phase III
Genfit	GFT 505/Elafibranor	Double agoniste PPAR a/d	Voie orale	Phase III
Gilead	Selonsertib	ASK1	Voie orale	Phase III
Allergan	Cenicriviroc	Double antagoniste CCR2/CCR5	Voie orale	Phase III
Gilead	GS-9674	(FXR agonist)	Voie orale	Phase II
Gilead	GS-0976	(ACC Inhibitor)	-	Phase II
Conatus	Emricasan	Inhibiteur de la protéase caspase	Voie orale	Phase II
Novo Nordisk	Semaglutide	GLP-1	Voie sous-cutanée	Phase II
Phenex	PX-104	Agoniste FRX (acide non biliaire)	Voie orale	Phase I
Galectin	GR-MD-02	Galectin-3	Voies IV et sous-cutanée	Phase III
Madrigal	MGL-3196	THR β-selective agonist	Voie orale	Phase II

Source : analyse de la Société – Janvier 2018

❖ Acide obétychologique (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

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 Rapport de Venture Valuation

²¹ Les prévisions de ventes sont basées sur un prix départ-usine pour le lanifibranor 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 NASH²¹. 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.

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 principal²². Intercept Pharmaceuticals a annoncé en mai 2017 la finalisation du recrutement de 750 patients pour les analyses intérimaires de son étude de Phase III, REGENERATE. 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 produit²³.

Alors que l'étude FLINT a démontré des résultats encourageants²⁴, la Société considère que le produit aura à surmonter des obstacles significatifs pour être accepté dans la pratique clinique réelle et que le lanifibranor peut se différencier positivement d'OCA :

- Le lanifibranor 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.
- Le lanifibranor 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.
- Le lanifibranor devrait induire une diminution de l'insulino-résistance du foie.

❖ 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 .

Genfit a lancé, à la suite de la publication des résultats de son étude de Phase IIb en janvier 2016, une étude pivotale de phase III afin d'évaluer les effets d'Elafibranor 120 mg chez approximativement 2.000 patients atteints de la NASH (NAS>4) avec une fibrose au stage F2 ou F3.

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

1. Le lanifibranor est un agoniste panPPAR équipotent, alors qu'Elafibranor est un agoniste préférentiellement actif sur le PPAR α . Par conséquent, la Société considère que le lanifibranor, 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 Floride²⁵ (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

²² 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.

²³ Site Internet d'Intercept

²⁴ Site Internet d'Intercept

²⁵ A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis ; *The New England Journal of Medicine*, nov. 2006

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 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 au lanifibranor de générer des avantages différenciant 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, le lanifibranor, 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, le lanifibranor pourrait apporter un effet bénéfique plus important sur les marqueurs métaboliques.

❖ Cenicriviroc : Allergan Pharmaceuticals

Le Cenicriviroc (CVC) est un antagoniste des récepteurs CCR2 et CCR5. Administré par voie orale, 1 fois par jour, ce candidat médicament a pour objectif de bloquer deux récepteurs de chimiokines CCR2 et CCR5, qui sont impliqués les voies inflammatoires et fibrogéniques de la NASH, à l'origine des dégradations du foie menant souvent à des maladies telles que la cirrhose, le cancer du foie ou encore d'insuffisance hépatique. Ce candidat médicament est actuellement en cours de développement clinique de Phase III.

1.1.4.4 Le lanifibranor, le premier traitement pouvant changer le cours de la sclérodémie systémique

La SSc : une maladie rare et mortelle sans traitement approuvé

La SSc est une maladie rare, 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 fait 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 épaissement 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 SSc²⁶.

²⁶ European Scleroderma Trials and Research Group

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 dcSSc²⁷.

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)²⁸. 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)²⁹.

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) ;
- 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.

Le lanifibranor un candidat médicament qui adresse les principales caractéristiques de la SSc

Le lanifibranor est une molécule qui active les trois isoformes PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Les propriétés antifibrotiques du lanifibranor ont été rapportées dans une série d'études précliniques *in vitro* et *in vivo*, dans lesquelles il a été montré que le lanifibranor prévient la formation de lésions fibrotiques dans le foie, la peau, et les poumons, et induit la régression de lésions fibrotiques pré existantes dans le foie et dans la peau.

Les résultats prometteurs de ces études précliniques combinés au profil d'inocuité favorable démontré dans des études de Phase I et Phase IIa, ont permis de mener à de nouveaux développements cliniques

²⁷ Journal of Rheumatology, 2013

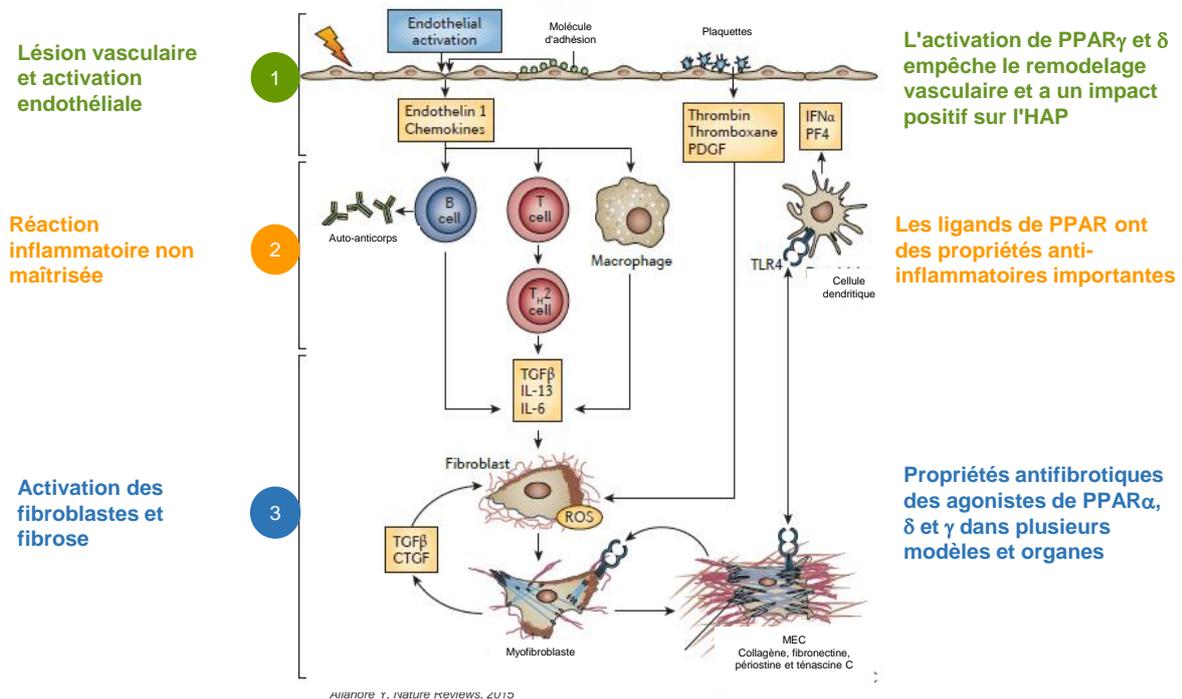
²⁸ Orphanet

²⁹ ACR/EULAR 2013 criteria; *Epidemiology of systemic sclerosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2010

visant à démontrer l'efficacité du lanifibranor chez les patients souffrant de SSc diffuse dans le cadre d'une étude clinique de Phase IIb « FASST ».

En conclusion, la Société a démontré dans ces études que le lanifibranor dans le traitement de la SSc avait un effet favorable sur les changements inflammatoires / immunitaires et sur la fibrose cutanée, certains des symptômes principaux de la maladie. Ces découvertes soutiennent que le lanifibranor, un agoniste pan-PPAR, est un candidat médicament sérieux pour le traitement de la SSc en particulier pour adresser les complications cutanées, cardiaques et pulmonaires.

Figure 4 Lanifibranor, la première approche modificatrice de la maladie dans la SSc



Source : Allanore Y, Nature Reviews, 2015

FASST : une étude clinique de Phase IIb visant à prouver l'innocuité et l'efficacité du lanifibranor chez les patients atteints de la SSc

La Société a amorcé le développement du lanifibranor 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 4 semaines) portant sur 145 patients diagnostiqués à un stade précoce (moins de 3 ans) de dcSSc active (étude FASST), et dont elle a annoncé la finalisation du recrutement en octobre 2017. L'étude est randomisée en double aveugle comportant deux groupes traités avec une dose active (48 patients dans chaque groupe de traitement) et un groupe traité avec un placebo. Deux doses du lanifibranor 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 10 pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Suisse, Espagne, Pays-Bas, Pologne, Bulgarie et la Slovénie) et 47 centres ont été sélectionnés. La Société espère publier les premiers résultats de l'étude au début du premier semestre 2019, tel qu'anticipé dans les délais annoncés.

En janvier 2018, la Société a annoncé que le DSMB, après avoir revu toutes les données de sécurité, y compris les événements indésirables, et analysé la conduite de l'étude FASST, a recommandé que celle-ci continue sans aucun changement au protocole. Des 145 patients randomisés dans l'étude, 102 patients ont déjà été traités pour une période de six mois y compris 72 patients qui ont déjà complété le traitement d'un an. Sur la base de ce rapport, la Société poursuit en ligne avec ses anticipations le plan de développement clinique du lanifibranor dans cette indication.

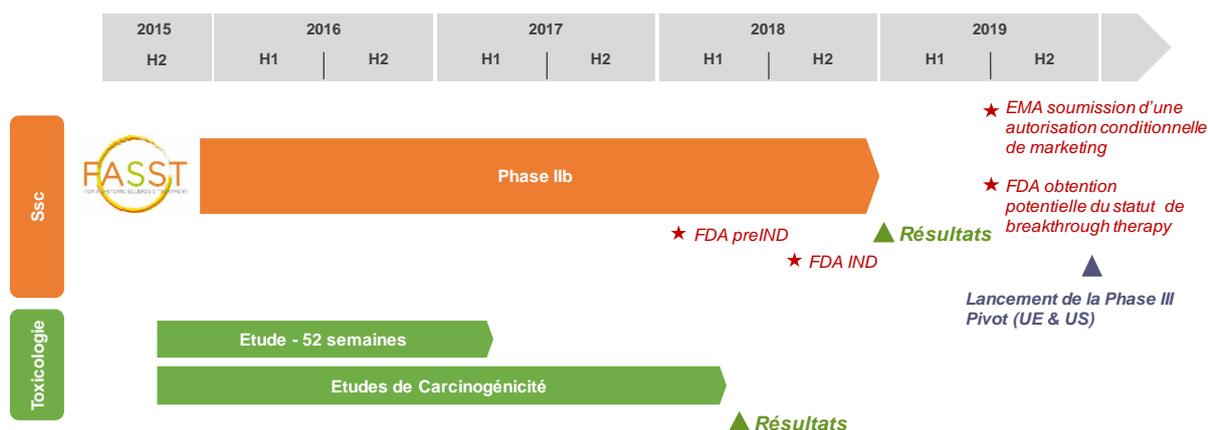
Parallèlement à cette étude clinique de Phase IIb, la Société devrait finaliser d'ici la fin du deuxième trimestre 2018 les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans, qui avec les études de toxicité seront nécessaires à l'obtention d'une AMM en Europe et aux États-Unis. L'étude réglementaire de toxicité de 52 semaines chez le singe a été initiée en 2015 et l'administration du produit aux animaux s'est terminée en octobre 2016. La Société a annoncé en mai 2017 qu'aucun événement clinique indésirable n'avait été constaté pendant la période de traitement à chacune des doses prévues de même qu'aucun événement secondaire typique des traitements PPAR γ n'avait été constaté. Les données cliniques, macroscopiques et biologiques enregistrées indiquent une bonne tolérance générale du produit à toutes les doses.

Une fois l'étude FASST finalisée, la Société prévoit de lancer à la fin du second 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. En préparation de cette étude de Phase III dans la SSc, la Société anticipe d'obtenir auprès de la FDA aux États-Unis une IND (*Investigational New Drug*) pour le lanifibranor pour le traitement de la SSc, dans le courant du second semestre 2018.

Par ailleurs, la Société envisage de déposer au cours du second semestre 2019 auprès de l'EMA une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe. 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* ».

L'étude FASST est soutenue par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine de la SSc. Le comité scientifique 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*, et Hôpital Cochin), le Professeur Marco Matucci (Université de Florence : président de la *World Scleroderma Foundation*) le Professeur Jörg Distler (Université d'Erlangen en Allemagne), le Professeur Oliver Distler (Université de Zurich, en Suisse) et le Professeur Chris Denton (*University College of London*) en qualité de co-investigateur principal.

Figure 5 Programme de développement clinique du lanifibranor dans la SSc



Source : données de la Société

Le lanifibranor 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. Le lanifibranor 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.

Figure 6 Principaux programmes en cours de développement clinique en cours dans la SSc

Société	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Phase
Roche	Tocilizumab	Anticorps anti-IL-6R	Voie sous-cutanée	III
Corbus	Resunab	Agoniste de CB2R	Voie orale	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

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). Le lanifibranor, 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 que le lanifibranor fera la différence et se révélera plus efficace pour les patients. En outre, l'administration par voie orale du lanifibranor apportera un réel bénéfice aux patients, notamment, par rapport aux médicaments biologiques. Le lanifibranor a également reçu le statut de médicament orphelin (ODD) 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 que le lanifibranor pourrait apporter

aux patients dans des indications présentant un important besoin médical non satisfait. En outre, le fait de posséder le statut d'ODD 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.

❖ 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 prostate³⁰. 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 – Ce candidat médicament est à la date du document de référence en développement clinique de Phase III.

❖ Resunab : Corbus Pharmaceuticals

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 Resunab³¹. Les résultats publiés après 16 semaines d'administration ont mis en avant un certain niveau d'efficacité. Ce candidat médicament est entré en décembre 2017, en développement clinique de Phase III. Cette étude est une étude multicentrique, en double-aveugle, randomisée, contenant un bras contrôle avec placebo et devrait compter un peu plus de 350 patients. Le temps de traitement devrait durer 52 semaines.

❖ 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 polyarticulaire³². BMS est actuellement en train de repositionner Abatacept dans la SSc et une étude clinique de phase II est en cours.³³

❖ 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 III a été lancée en janvier 2015³⁴.

³⁰ Site Internet de l'EMA

³¹ Site Internet du laboratoire Corbus Pharmaceuticals, Communiqué de presse, 12 avril 2016

³² Site Internet de l'EMA

³³ clinicaltrials.gov

³⁴ Clinicaltrials.gov : Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis

La Société estime que le lanifibranor 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 lanifibranor à un médicament administré trois fois par jour et nécessitant une titration. En outre, la Société prévoit un risque limité quant aux interactions médicamenteuses.

❖ 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 B³⁵. GSK est actuellement en train de repositionner Belimumab dans la SSc et une étude clinique de phase IIa est en cours³⁶.

La Société espère démontrer une supériorité du lanifibranor 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 le lanifibranor lorsqu'ils auront besoin d'un médicament antifibrotique. La Société pense que son produit pourrait être supérieur en termes d'innocuité. En outre, le lanifibranor 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.

Le potentiel commercial du lanifibranor 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 le lanifibranor. La Société a chargé Venture Valuation d'estimer les ventes du lanifibranor sur le marché de la SSc. Les prévisions obtenues indiquent que le lanifibranor, 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 États-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)³⁷. 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.

1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de dermatane et chondroïtine sulfates

1.1.5.1 Les MPS : un groupe de maladies rares et dévastatrices³⁸

Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par un déficit en enzymes lysosomales responsables de la dégradation normale des glycoaminoglycane (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

³⁵ Site Internet de l'EMA

³⁶ clinicaltrials.gov

³⁷ Rapport de Venture Valuation

³⁸ H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 215-224

d'odiparcil à produire deux formes de GAG solubles (le dermatane sulfate - DS ; le chondroïtine sulfate - CS) le place en très bonne position pour devenir le premier traitement par réduction de substrat destiné aux patients atteints de MPS I, II, IVa, VI et VII, chez lesquels ces types de GAG s'accumulent.

Tableau 4 Odiparcil pourrait adresser plusieurs formes de MPS

Type (Incidence) ⁽¹⁾	Nom	Sévérité	Accumulation en Dermatane	Accumulation en Chondroïtine	Accumulation en Héparane	Accumulation en Keratane	Autres
MPS I-H (1/100 000)	Syndrome de Hurler	Forme la plus sévère	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
MPS I-S (1/100 000)	Syndrome de <u>Scheie</u>	Moyenne	<input checked="" type="checkbox"/>				
MPS IH/S (1/100 000)	Syndrome de Hurler- <u>Scheie</u>	Plus sévère que la MPS I-S, mais moins sévère que la MPS I-H	<input checked="" type="checkbox"/>		Dans certains cas		
MPS II Types A & B 1/100 000 to 1/170 000	Syndrome de Hunter Only MPS inherited as an X-linked trait	Type A plus sévère que le type B	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
MPS III Types A à D 1/70 000	Maladie de Sanfilippo	Sévère			<input checked="" type="checkbox"/>		
MPS IV Type A 1/200 000 à 300 000 ⁽²⁾	Syndrome de Morquio	Assez sévère 95% chez Morquio patients		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
MPS IV Type B 1/200 000 à 300 000 ⁽²⁾	Syndrome de Morquio	Assez sévère Type A plus sévère que le type B				<input checked="" type="checkbox"/>	
MPS VI 1/250 000 à 600 000	Syndrome de Maroteaux-Lamy	Modérée à Sévère	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
MPS VII (1/250 000)	Syndrome de <u>Sly</u>	Modérée à Sévère	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
MPS IX (rare)	Syndrome de <u>Natowicz</u>	Sévère					Acide Hyaluronic

Source: raredisease.org ; (1) MPS society ; (2) for both type A and B

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 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 Scheie³⁹.

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.

La MPS IVa⁴⁰ (Syndrome de Morquio) est causée par un déficit de l'enzyme N-acétylgalactosamine-6-sulfatase. Cette maladie se révèle souvent dans la deuxième année de vie après l'acquisition de la marche.

³⁹ Mucopolysaccharidoses, Division Maladies rares de la Finnish Association of People with Physical Disabilities (Association finlandaise pour les handicapés physiques), 2013

⁴⁰ Source : Orphanet

Les déformations squelettiques s'accroissent au fur et à mesure de la croissance de l'enfant. L'hyperlaxité ligamentaire s'accompagne de fréquentes luxations (hanches, genoux). Outre les difficultés pour la marche et les gestes quotidiens et les douleurs, l'atteinte squelettique conduit à un arrêt de croissance vers l'âge de 8 ans et une taille définitive allant de 1m à 1,50 m selon la sévérité de la maladie. Les complications neurologiques possibles sont secondaires aux anomalies squelettiques.

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.

Enfin, la MPS VII⁴¹ (maladie de Sly) est une maladie de surcharge lysosomale, très rare. La maladie est liée à un déficit en bêta-D-glucuronidase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes de divers glycosaminoglycanes : le dermatane sulfate (DS), le héparane sulfate (HS), et chondroïtine-sulfates (CS). Les symptômes sont extrêmement hétérogènes : formes anténatales, formes néonatales sévères (avec dysmorphie, hernies, hépatosplénomégalie, pieds bots, dysostose, hypotonie importante et troubles neurologiques évoluant vers un retard statural et un déficit intellectuel profond en cas de survie) et formes très modérées découvertes à l'adolescence voire à l'âge adulte.

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

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

Odiparcil 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.

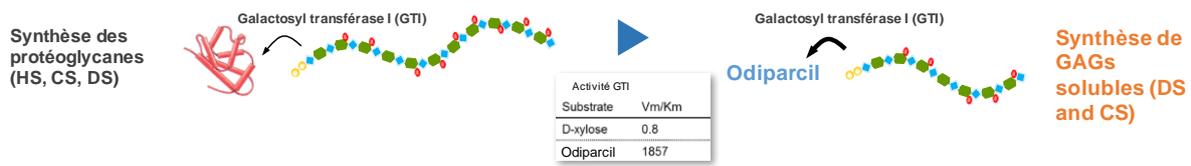
Le produit a fait l'objet d'études cliniques de phases I et II portant sur la thrombose veineuse profonde post-opératoire et s'est révélé sûr et bien toléré. 648 volontaires sains ont reçu odiparcil lors de 29 études cliniques pharmacologiques et pharmacocinétiques de phase I désormais finalisées. Dans ces études qui ont utilisé des doses uniques et des doses multiples administrées pendant un maximum de 14 jours, odiparcil s'est révélé sûr avec une toxicité faible et était bien toléré. Trois essais de phase IIb dans la prévention de la thromboembolie après une arthroplastie de la hanche ou une chirurgie du genou et sur des patients présentant un risque d'accident vasculaire cérébral ont été menés en utilisant plusieurs doses (250 à 1 000 mg/jour) administrées à 1161 patients pendant une durée pouvant atteindre 16 semaines. Ces essais ont confirmé l'innocuité et la tolérance d'odiparcil. Le bon profil de sécurité du produit a aussi été confirmé dans des études toxicologiques in vivo (26 semaines et 36 semaines) avec des niveaux de toxicité très faibles. Le développement d'odiparcil 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'odiparcil, 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'odiparcil permet la synthèse de GAGs solubles. Par conséquent, odiparcil devrait réduire l'accumulation lysosomale de GAGs chez les

⁴¹ Source : Orphanet

patients atteints de MPS en transformant la synthèse de protéoglycane endogènes en synthèse de GAGs solubles.

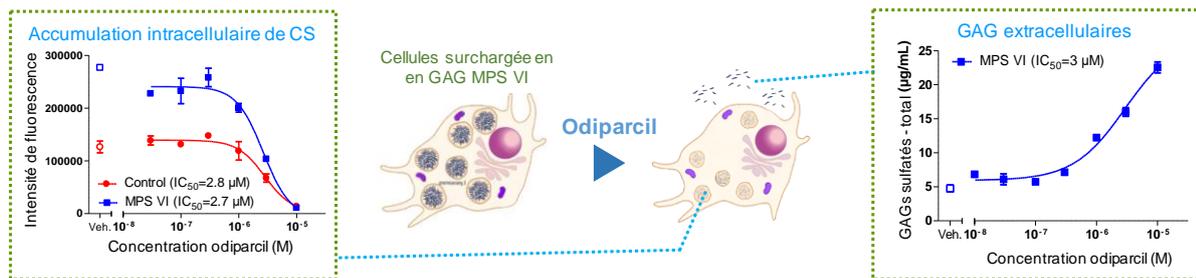
Figure 7 Odiparcil permet la synthèse de GAG solubles



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

Le rôle thérapeutique potentiel d’odiparcil dans le traitement de la MPS VI a été démontré in vitro, dans des fibroblastes provenant de donneurs sains et de patients atteints de MPS VI, dans lesquels odiparcil a augmenté la sécrétion de GAGs des cellules en culture et a diminué de façon dose -dépendante la teneur intracellulaire de sulfate de chondroïtine (CS), tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. En effet, à 10 µM, odiparcil a permis de réduire la teneur intracellulaire de CS en dessous du niveau de base observé sur les fibroblastes de contrôle fournis par un donneur sain. Dans le cadre d’une étude PK/PD réalisée chez des volontaires sains, l’administration d’odiparcil a entraîné une augmentation des niveaux de GAGs dans le plasma.

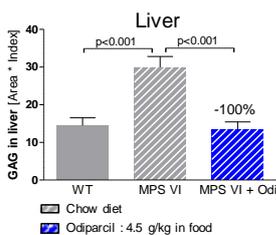
Figure 8 Odiparcil entraîne la synthèse et l’excrétion de GAGs solubles des cellules de patients atteints de MPS VI



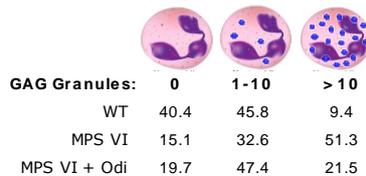
Source : données de la Société

La Société a apporté la preuve qu’odiparcil est capable de réduire l’accumulation de GAGs in vivo dans un modèle de MPS induite par un médicament dans lequel la dégradation lysosomale de GAGs est altérée, ce qui conduit à une accumulation de GAGs dans divers organes⁴². De plus la Société a démontré dans un modèle de souris MPS VI génétiquement modifiés représentatif de la pathologie humaine que l’odiparcil réduit l’accumulation des GAGs dans des organes et tissus cibles observée chez les animaux malades et améliore la mobilité.

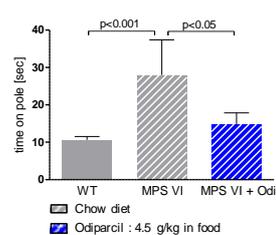
Odiparcil diminue l’accumulation de GAGs dans les tissus



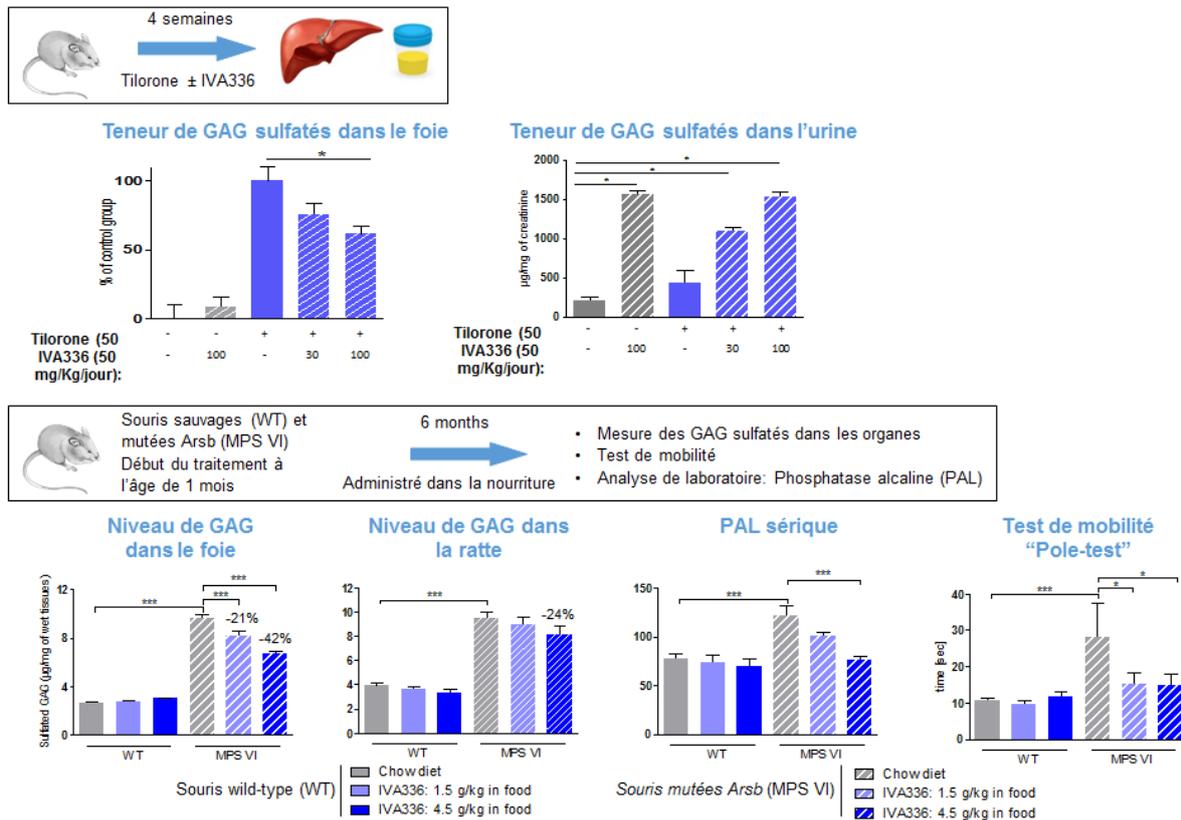
Odiparcil diminue les GAGs à l’intérieur des cellules



Odiparcil améliore la mobilité chez l’animal



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



Source : données de la Société

Dans ce même modèle la société a démontré qu'odiparcil est actif dans des tissus organes, tels que les yeux ou les cartilages, dans lesquels les ERT sont connus pour être peu ou pas efficaces. En effet la Société a montré chez la souris atteinte de MPS VI qu'odiparcil a permis de façon statistiquement significative ($p < 0.0001$) de (i) recouvrer l'épaisseur de l'épithélium cornéen ainsi que de recouvrer l'épaisseur de la couche des cellules épithéliales, (ii) de diminuer l'épaisseur du cartilage de la trachée ainsi que de diminuer l'épaisseur du cartilage dans les genoux et (iii) de diminuer l'accumulation de GAGs dans le stroma cornéen de façon significative relevant un score de 0,5 sur une échelle de 0 à 3 (à l'échelle 0, l'accumulation de GAG est nulle et la vacuolisation des cellules indétectable).

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

1.1.5.3 Un plan développement clinique ambitieux pour maximiser l'opportunité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché

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

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

La première étape de ce plan de développement consiste en une étude non-interventionnelle menée aux Etats-Unis à l'hôpital et centre de recherche pour enfants d'Oakland. Cette étude avait pour objectif de

développer une méthode quantitative permettant de mesurer les niveaux d'accumulation de GAGs dans les Globules Blancs (GB) et de déterminer le niveau d'accumulation de GAGs dans les GB chez 21 patients (6 patients atteints de MPS VI et 6 volontaires sains dont l'âge et le sexe correspondent à ceux des patients atteints de MPS VI).

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

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

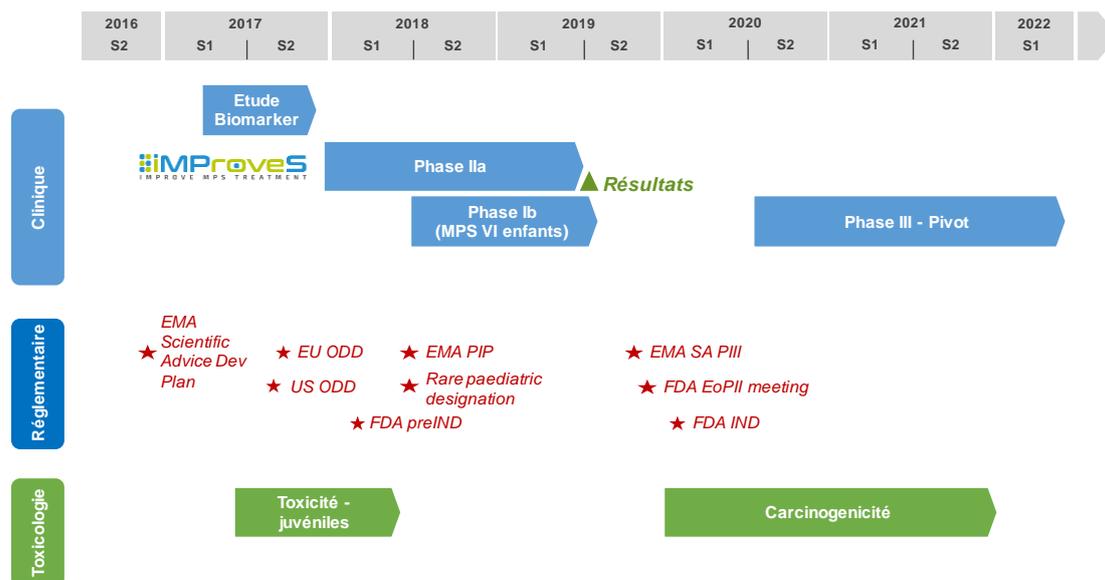
Au total 12 sujets ont été recrutés dans l'étude : six patients atteints de MPS VI traités par galsulfase pendant $10 \pm 3,1$ ans (fourchette 6-14 ans), et un groupe contrôle de six sujets du même âge non atteints de MPS. Les taux de GAG urinaires et de GAG leucocytaires ont été mesurés, et les résultats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

La seconde étape est l'étude clinique de Phase IIa intitulée « iMProveS (Improve MPS treatment) » actuellement en cours qui vise à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'odiparcil chez les patients adultes atteints de MPS VI. Cette étude, dont le recrutement du premier patient a été annoncé par la Société en janvier 2018, a été conçue dans le but, si elle s'avère positive, de lancer des études pivotales de Phase III portant sur les MPS de types I, II, IVa, VI et VII. L'étude iMProveS est une étude de 26 semaines portant sur 24 patients atteints de MPS VI avec une période de suivi de 10 semaines, homme ou femme, à l'exception des personnes atteintes d'un trouble de la coagulation et des femmes enceintes, et âgés d'au moins 16 ans. Les patients recevront 2 doses d'odiparcil (250 mg et 500 mg, deux fois par jour) avec ERT comparées à un placebo. Cette étude inclue également un bras supplémentaire où six patients non traités par ERT recevront une dose de 500 mg d'odiparcil deux fois par jour. L'étude est actuellement prévue dans deux centres cliniques situés au sein de l'Union Européenne. Les premiers résultats de cette étude sont attendus au cours du premier semestre 2019.

En parallèle de cette étude iMProveS, une étude de Phase Ib chez les enfants sera lancée dans le courant du second semestre 2018, et dont la Société anticipe les résultats en 2019, 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 dont le protocole 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. Suivant la nature des résultats issus de l'étude iMProveS, l'étude pivotale pourrait commencer en 2020. L'étude iMProveS permettra également de lancer des études pivotales d'enregistrement dans les autres MPS visées (MPS I, II, IVa et VII).

Figure 9 Programme de développement clinique de l'odiparcil dans la MPS VI



Source : données de la Société

Odiparcil est soutenu par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine des troubles lysosomaux. Le comité scientifique qui a élaboré le protocole de l'étude clinique IMProVeS comprend notamment les professeurs Derralynn Hughes (*Royal Free Hospital*, Londres, Royaume-Uni) et Julia B. Hennermann (*Villa metabolica/ University Medical Center Mainz*, Mainz, Allemagne), les professeurs Paul Harmatz (*Children's Hospital*, Oakland, Etats-Unis) et Chris Hendriksz (Manchester, Royaume-Uni) qui comptent parmi les leaders mondiaux dans cette pathologie et ont été impliqués dans les essais les plus récents menés dans la MPS et le professeur Fatih Ezgü (*Pediatric Disorders*, Ankara, Turquie). En outre, la Société interagit avec des associations de patients qui soutiennent activement les essais cliniques afin de découvrir des traitements innovants.

Parallèlement à la mise en œuvre de sa stratégie clinique, la Société renforce sa stratégie réglementaire, elle a à ce titre obtenu en 2017 le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. 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 odiparcil, 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* ».

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

1.1.5.4 Options thérapeutiques existantes, potentiel commercial et concurrence⁴³

Il n'existe aucun traitement contre les MPS I, II, IVa, VI et VII, 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

⁴³ H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 215-224

- 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, IVa, VI et VII. Les soins de soutien peuvent être associés à une intervention chirurgicale, à une ERT ou à une HSCT dans le cadre d'une prise en charge holistique de la maladie.

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 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 lysosomaux⁴⁴. L'utilisation généralisée de la HSCT pour traiter les patients atteints de MPS VI n'a pas été recommandée car elle est associée à un risque important de morbidité et de mortalité et à un manque de donneurs compatibles.

Les ERT ont été utilisées pendant un certain nombre d'années et à ce jour la FDA a approuvé des enzymes humaines recombinantes : la laronidase (Aldurazyme, commercialisé par Genzyme) pour la MPS I, l'idursulfase (Elaprase, commercialisé par Shire) pour la MPS II, l'elosulfase (Vimizim, commercialisé par Biomarin) pour la MPS IVa, la galsulfase (Naglazyme, commercialisé par Biomarin) pour la MPS VI et vestronidase (Mepsevii commercialisé par Ultragenyx) pour la MPS VII. Les ERT ont connu un grand succès commercial, bien qu'ils nécessitent une perfusion hebdomadaire pouvant durer jusqu'à 4 heures, avec des ventes annuelles en 2016 de :

- 201 millions de dollars dans le monde pour Aldurazyme,
- 589 millions de dollars pour Elaprase,
- 354 millions de dollars pour Vimizim,
- 296 millions de dollars pour Naglazyme⁴⁵.

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

⁴⁴ Bone marrow transplantation for lysosomal disorders ; Lancet 1995

⁴⁵ Rapports annuels des sociétés ; pas de ventes pour Mepsevii en 2017 car le produit a été approuvé en 2017

n'ont pas permis d'éliminer les symptômes des MPS I, II, IVa, VI et VII qui apparaissent dans certaines parties du corps comme le système ophtalmologique ou les articulations en raison de la mauvaise vascularisation qui empêche la pénétration de l'enzyme⁴⁶. La Société considère que la bonne distribution d'odiparcil, démontrée dans le cadre de ses études, dans les organes cibles faiblement atteints par les ERT devrait apporter aux patients un effet bénéfique supplémentaire substantiel. En outre, le mode d'administration d'odiparcil par voie orale devrait être plus pratique que les perfusions hebdomadaires d'ERT.

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

La thérapie génique a le potentiel nécessaire pour fournir une source stable de l'enzyme et garantir une distribution efficace dans les structures cérébrales et squelettiques. La thérapie génique *in vivo* fait référence à l'insertion d'un exemplaire corrigé du gène défectueux dans un vecteur viral, qui est alors administré par voie systémique ou locale dans un site de dépôt comme le foie ou un muscle afin de pouvoir être exprimé. À son tour, l'enzyme fonctionnel est exprimé par les organes qui en ont besoin, ce qui permet une correction généralisée de la pathologie lysosomale. Toutefois, des limitations majeures à ces voies d'administration incluent la courte durée de l'expression du gène et la mauvaise diffusion des vecteurs depuis les sites d'injection. La thérapie génique *ex vivo* fait référence à la greffe au patient de ses propres cellules souches hématopoïétiques qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. Cette méthode réduit considérablement une réaction du greffon contre l'hôte et les problèmes rencontrés pour trouver un donneur de type HLA compatible.

La SRT vise à réduire le stockage lysosomal des GAGs en inhibant la synthèse des GAG, en synthétisant des GAGs 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 symptômes⁴⁷. À la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, odiparcil est la première SRT à entrer en phase de développement clinique pour le traitement des MPS I, II IVa, VI et VII.

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). 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 suivants⁴⁸, 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

⁴⁶ Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012;10 (Suppl 1):26–34; Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*, 007;90:171–180;

Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter 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.

⁴⁷ Substrate Reduction Therapies for Mucopolysaccharidoses ; *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12, 1860-1865

⁴⁸ Food Drug Administration 2006

développé par Plexcera dans la MPS I. Toutefois, à la différence d'odiparcil, 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 de thérapie génique en Phase I/II, développés respectivement par les sociétés Sangamo Therapeutics et RegenxBio. Les autres approches comprennent deux programmes d'ERT visant à améliorer l'ERT actuellement commercialisée (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'odiparcil 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-I2S 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'odiparcil du fait de leur mécanisme d'action différent. Des approches en thérapie génique sont développées en Phase I/II par les sociétés Sangamo Therapeutics et RegenxBio. Un autre programme préclinique est développé par la société Esteve. Les mêmes obstacles réglementaires présents pour ce type d'approche thérapeutique dans les MPS VI et I s'appliquent à la MPS II et font de ces programmes des concurrents potentiels à long terme.

Dans le cas de la MPS IV, il n'existe aucun traitement curatif⁴⁹. En 2014, Vimizin®, développé par BIOMARIN, a été approuvé par la FDA pour le traitement de la MPS IVa. Il s'agit d'un traitement ERT administré de façon hebdomadaire par voie intraveineuse.

Dans la MPS VII, il n'existe aucun traitement curatif. La FDA a autorisé en novembre 2017, le MEPSEVII™ (Vestronidase alfa), un traitement ERT développé par la société Ultragenyx. D'autres thérapies telles que les greffes hématopoïétiques de cellules souches autologues (HSCT) sont assez limitées dans les cas de MPS VII en raison de la rareté de la maladie.

⁴⁹ Source: The National MPS Society

1.1.5.5 Le potentiel commercial d'odiparcil sur le marché des patients atteints de MPS I, II, IVa, VI et VII pourrait atteindre en maximum cumulé plus de 0,5 milliards d'euros cumulés à horizon 2030

Alors que la population de patients est très faible (environ 9.000 patients dans le monde atteints de MPS I, II, IVa, VI et VII⁵⁰), le coût annuel de traitement que les ERT sont parvenues à garantir rendent les différentes formes de MPS visées par la Société commercialement très intéressantes.

Figure 10 Estimations des ventes dans les principales enzymothérapies de substitution approuvées

Produit	Indication	Prévalence	Société	Coût annuel estimé	Ventes 2017
Naglazyme	ERT dans le traitement de la MPS VI	1/250 000 naissances vivantes	Biomarin	476 k\$	332 M\$
Elaprase	ERT dans le traitement de la MPS II	1/100 000 naissances vivantes	Shire	522 k\$	616 M\$
Aldurazyme	ERT dans le traitement de la MPS I	1/100 000 naissances vivantes	Genzyme	217 k\$	207 M\$
Vimizim	ERT dans le traitement de la MPS IVa	1/200 000 naissances vivantes	Biomarin	578 k\$	413 M\$
Mepsevii	ERT dans le traitement de la MPS VII	1/250 000 naissances vivantes	Ultragenyx	550 k\$	NA

Source: Company annual reports 2017; WAC without discounts for a 25-kg patient - BioCentury "Making of MEPSEVII" Dec 11, 2017; raredisease.org; MPS society

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 environ 250.000 dollars (proche de la référence de prix la plus basse, l'Aldurazyme), le potentiel maximal de ventes d'odiparcil pourrait atteindre, selon les estimations de la Société, plus de 0,5 milliards⁵¹ d'euros dans les cinq indications (MPS I, II, IVa, VI et VII) à horizon 2030.

1.1.6 Programmes internes de découverte de médicaments d'Inventiva : des approches innovantes pouvant offrir de nouvelles opportunités pour la mise en œuvre de futurs partenariats et accords de licence

1.1.6.1 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 commerciales⁵². Cette chimiothèque et l'expertise des chimistes médicaux de la Société permettent de développer des candidats médicaments

⁵⁰ Population estimée sur les niveaux de prévalence constatés dans chacune des formes de MPS : MPS I (1/100.000), MPS II (1/166.000), MPS IVa (1/250.000), MPS VI ((1/250.000), MPS VII (<1/1.000.000).

⁵¹ Sur la base des estimations de ventes d'odiparcil dans la MPS I, II, IVa, VI et VII effectuées dans le cadre d'une étude produite par REMAP Consulting pour la Société en février 2018.

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.

1.1.6.2 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 des cancers rares (mésothéliome malin, mélanome uvéal) ainsi que des cancers très fréquents (cancer du poumon⁵³, cancer du sein triple négatif, carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome). Elle est donc de plus en plus intéressante pour les laboratoires pharmaceutiques en tant que voie de signalisation innovante qui pourrait permettre de traiter plusieurs formes de cancers et potentiellement de résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire.

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

En combinant l'approche de découverte de médicaments à base de fragments et le criblage à haut débit d'un sous-ensemble de sa chimiothèque propriétaire, la Société a identifié des séries brevetables d'inhibiteurs des Interactions Protéine-Protéine (PPI) YAP/TEAD. Plusieurs séries ont été optimisées et plusieurs composés avancés ont démontré des propriétés antiprolifératives dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Sont d'un intérêt particulier les résultats générés par la Société sur les cellules cancéreuses du mésothéliome malin (MM), indication dans laquelle les molécules de la Société ont clairement démontré une activité et pour laquelle un statut de médicament orphelin ainsi que des procédures d'autorisation conditionnelles ou accélérées peuvent être délivrés. En outre, la Société a démontré, en utilisant un petit ARN interférent (SiRNA) qui interfère avec l'expression de gènes spécifiques, que la voie de signalisation Hippo est d'une importance capitale dans le MM. Par exemple, la suppression de l'expression des gènes YAP ou TEAD dans les cellules cancéreuses du MM conduit à une inhibition significative de leur prolifération. Ces résultats ont conduit au dépôt en 2015 d'un brevet couvrant l'utilisation des inhibiteurs de l'interaction YAP/TEAD comme traitement potentiel du MM, une tumeur maligne humaine agressive associée à une exposition à l'amiante avec 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 mois⁵⁴.

Le cancer du poumon représente respectivement 40.000 et 225.000 des nouveaux cas de cancer en France et aux États-Unis avec 85% des patients mourant des suites de la progression de la maladie et des métastases⁵⁵. 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

⁵² Comparaison avec l'échantillothèque ZINC Everything Library

⁵³ Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

⁵⁴ Orphanet, 2015 ; National Comprehensive Cancer Network, 2012

⁵⁵ 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.

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 souris⁵⁶.

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

En 2017, le principal programme en oncologie de la Société, ciblant les facteurs de transcription YAP et TEAD en aval de la voie de signalisation Hippo, est passé au stade d'optimisation de lead. La voie Hippo apparaît de plus en plus comme une voie importante dans le cancer, constituant une cible pour potentiellement résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire. Les études sur les composés brevetés d'Inventiva, conçus pour empêcher l'interaction YAP/TEAD, ont montré qu'ils étaient capables d'inhiber l'expression de gènes cibles et la prolifération de cellules dans des lignées cellulaires sensibles à YAP, et de faire régresser des tumeurs dans un modèle pertinent de xénogreffes. Un deuxième brevet a été déposé pour mieux étendre la protection des composés développés par Inventiva. A la connaissance de la Société, Inventiva est la première société à avoir breveté des molécules capables d'empêcher l'interaction YAP/TEAD. Par conséquent, les composés développés dans le cadre de ce programme pourraient potentiellement être les premiers de leur catégorie. Le programme devrait démarrer son développement préclinique en 2019 en vue de sa première étude clinique de Phase I/II.

Ce programme a reçu deux subventions de recherche en juillet 2016 pour un montant total d'environ 2,3 millions d'euros. La première, d'un montant de 1,8 millions d'euros, 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, d'un montant de 0,5 million d'euros, 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.

1.1.6.3 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.

⁵⁶ 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

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 à la section 1.2.1 « Politique d'Innovation » 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.

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 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 multiple⁵⁷.

Le myélome multiple est une maladie rare qui affecte 114.000 patients dans le monde chaque année⁵⁸. Pour 2018, les estimations de l'American Cancer Society font état de 30.770 nouveaux cas⁵⁹ (1,7 % de tous les nouveaux cas de cancer), 12.770 décès estimés (2,1 % de tous les décès dus au cancer) et un taux de survie à plus de 5 ans de seulement 51 %. Les tumeurs présentant la translocation génétique spécifique contrôlée par NSD2 ont un pronostic défavorable avec des rechutes fréquentes⁶⁰. Le marché du cancer du myélome multiple s'élevait à environ 10 milliards de dollars en 2015 et a été estimé à environ 11,5 milliards de dollars pour l'année 2017⁶¹.

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.

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

⁵⁷ 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

⁵⁸ International Agency for Research on Cancer, base de données GLOBOCAN 2012. Disponible sur le site : <http://globocan.iarc.fr>

⁵⁹ American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2018.

⁶⁰ Haematology, 2004

⁶¹ Market Realist/Vision Gain

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.

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' α -synucléine dans le cadre d'un accord de collaboration conclu avec le professeur Anders Bjorklund (responsable du département de neurobiologie de l'université de Lund, Suède) et le professeur 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 interne 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 Nurr1.

1.1.6.5 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 l'IPF.

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

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

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 pays⁶². 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 impliquée⁶³.

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 modéré à sévère, la photothérapie seule, combinée à un traitement systémique ou un traitement systémique seul est recommandé. Les traitements systémiques incluent l'acitrétine, la cyclosporine et le méthotrexate, ou des agents biologiques comme les anti-TNF α (ex. : Humira®, Enbrel®)⁶⁴.

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

En conséquence, une nouvelle classe d'agents biologiques qui bloquent l'IL-23 ou l'IL-17A s'est révélée efficace dans le traitement du psoriasis :

- (i) Stelara® (ustékinumab, qui cible l'IL-23 et l'IL-12) a été approuvé par la FDA et la Commission européenne en 2009 pour le traitement des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère. Les ventes de Stelara® ont atteint plus de 4 milliards de dollars en 2017⁶⁵;
- (ii) Cosentyx® (sécukinumab, qui cible l'IL-17A) a été approuvé par la FDA et la Commission européenne en 2015. En Europe, Cosentyx® est approuvé comme traitement de première ligne pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Les ventes de Cosentyx® ont atteint de 2,1 milliards de dollars en 2017⁶⁶.

Stelara a démontré une efficacité thérapeutique supérieure à celle de l'anticorps anti-TNF α etanercept⁶⁷, tandis que Cosentyx a désormais démontré une supériorité thérapeutique à celles de Stelara® et de Enbrel® dans deux études de phase III⁶⁸. D'autres agents biologiques ciblant l'IL-17 ou l'IL-23 sont actuellement à un stade avancé de leur développement clinique⁶⁹.

⁶² Journal of Investigative Dermatology (2013)

⁶³ Annals of Rheumatic Diseases 2005

⁶⁴ Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

⁶⁵ Johnson & Johnson – Fourth Quarter 2017 Sales of Key Products / Franchises

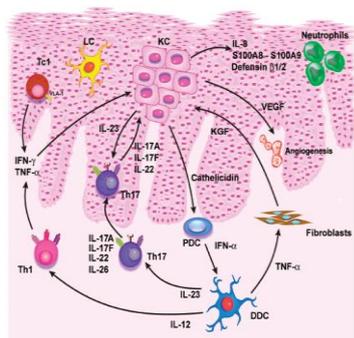
⁶⁶ Novartis – Q4 and FY 2017 Results

⁶⁷ Nature Biotechnology, 2015

⁶⁸ New England Journal of Medicine, 2014 ; Journal of American Dermatology 2015

⁶⁹ Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

Les médicaments ciblant l'IL-17 devraient bientôt devenir la norme dans le traitement du psoriasis



Produit	Entreprise	Cible	Stade	Indication
Stelara	J&J	IL23	Sur le marché	Psoriasis modéré à sévère
Cosentyx	Novartis	IL17A	Sur le marché	Psoriasis modéré à sévère
Ixékizumab	Lilly	IL17A	Phase III Critères principaux remplis	Psoriasis modéré à sévère
Tildrakizumab	Merck	IL23p40	Phase III En cours	Psoriasis modéré à sévère

Source : analyse de la Société

Il reste un fort besoin médical non satisfait dans le psoriasis pour un traitement plus sûr et administrable par voie orale et par conséquent, si de nouvelles thérapies démontrent le potentiel pour satisfaire ce besoin, elles pourraient devenir des acteurs de référence dans le traitement du psoriasis⁷⁰. Compte tenu de la remarquable efficacité des agents biologiques ciblant l'axe IL-23/Th17, l'identification de petites molécules administrables par voie orale capables de couper cette voie inflammatoire présentant un fort potentiel thérapeutique dans le psoriasis.

ROR γ est le principal régulateur des Th17. Ce récepteur nucléaire contrôle la différenciation des lymphocytes T naifs en cellules Th17, la régulation positive du récepteur IL-23 et la production des 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 psoriasis⁷¹. 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.

Dans le cadre de ce partenariat, la Société a une équipe importante dédiée au projet de développement 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

⁷⁰ Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

⁷¹ Drug Discovery Today, 2014

candidats cliniques sélectionnés, AbbVie sera seule responsable de leur développement clinique et détiendra tous les droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Le projet de collaboration a bénéficié en 2017 d'une extension et pourrait entrer en développement clinique de Phase I dans le courant de l'année 2018 avec ABBV-157, le deuxième candidat clinique issu de la collaboration après l'ABBV-553. L'objet de l'extension vise à identifier un nouveau candidat clinique back-up de l'ABBV-157, ce qui souligne l'implication et la motivation d'AbbVie dans la réussite du projet.

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

En mai 2016, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim 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 médicaments actuellement commercialisés, le Nintedanib (commercialisé par Boehringer Ingelheim) 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 Boehringer Ingelheim, 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 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.

Boehringer Ingelheim a exercé en septembre 2017 son option dans le cadre de cette collaboration. L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose et les données générées au cours du programme confirment son potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. La fibrose pulmonaire idiopathique (IPF) a été sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a déclenché le versement d'un paiement d'étape de 2,5 millions d'euros à Inventiva.

1.1.9 Organisation des activités de recherche

Les activités de recherche sont organisées en 5 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : Développement Clinique et Affaires Réglementaires, Biologie et Pharmacologie (chargés de la validation des cibles et des tests in vivo et in vitro), Criblage et Gestion des Composés (chargés des criblages à haut débit et à haut contenu biologique ainsi que de la gestion de la chimiothèque de composés solides et liquides d'Inventiva), Chimie (chargé de la chimie médicinale et analytique ainsi que de la conception de médicament assistée par ordinateur) et ADME/PK (chargé de

mesurer les propriétés physiques des composés). En outre, l'organisation peut compter sur des chefs de projets expérimentés et sur un planificateur pour mener à bien les programmes internes.

Développement Clinique et Affaires Réglementaires

Ce département a été créé récemment afin de mener à bien les essais cliniques portant sur lanifibranor et odiparcil. 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. Ce département est responsable de la conception des plans de développement clinique et de la conduite des essais cliniques de la Société. Le département du Développement Clinique et Affaires Réglementaires sélectionne et gère les CRO responsables des essais cliniques menés dans la 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 lanifibranor et odiparcil qui rassemblent toute l'expertise requise pour faire progresser rapidement ces projets (CMC, toxicologie, affaires réglementaires, opérations cliniques, ADME,...). Afin de renforcer ce département, un médecin expérimenté a récemment rejoint l'organisation. Le Docteur Jean-Louis Abitbol, fort d'une vaste expertise clinique, est responsable du suivi des essais cliniques de la Société ainsi que de la constitution et du renforcement du département Développement Clinique et Affaires Réglementaires.

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 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.

1.1.10 Unité de production et équipement

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.

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

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

La fabrication du lanifibranor est sous-traitée à trois CMO de premier plan. La fabrication de l'ingrédient pharmaceutique actif a été confiée à Corden Pharma (France) avec déjà 9 lots représentant un total de 490 kg de produit fabriqué. La Société ne prévoit aucune difficulté technique pour augmenter le processus à 140 kg/lot. Lanifibranor est une entité chimique stable dont la période de validité du contrôle qualité est de 24 mois minimum. La fabrication secondaire (gélules, comprimés) du médicament a été confiée à Almac (UK) et Delpharm (France) et le processus de fabrication a été réalisé 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 minimum.

S'agissant d'odiparcil, la Société a conclu un accord avec Dr Reddy's Laboratories Limited, un CMO renommé possédant l'expertise en chimie nécessaire pour synthétiser odiparcil et pour fabriquer le principal ingrédient actif requis pour l'essai clinique iMProveS ainsi que pour la Phase Ib prévue chez l'enfant. 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 utilise la formulation actuelle qui est adaptée pour une population adulte. Une nouvelle formulation pédiatrique sera développée pour l'étude de Phase Ib ainsi que pour les études pivotales de Phase III.

1.2 Brevets et licences

1.2.1 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 (lanifibranor et odiparcil), 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 Boehringer Ingelheim pour développer des nouveaux traitements pour l'IPF et d'autres maladies fibrotiques.

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

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'Etat français pour le projet Epicure et Eurostars par l'Union Européenne pour le projet NSD2. En 2016 le projet Hippocure mené conjointement avec l'Institut Curie a lui aussi bénéficié d'une subvention ANR.

1.2.2 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.

1.2.2.1 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 11 familles de brevets en nom propre, représentant plus de 200 brevets et demandes de brevets. Parmi ces 11 familles, 7 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.

1.2.2.1.1 Familles lanifibranor

Ces familles de brevets couvrent (i) la molécule lanifibranor 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	LETTONIE	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
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	DELIVRE
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	DELIVRE
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	201580043674.2	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
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	2016-572615	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
INVENTIVA	86	HONG KONG	17110293.4	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	86	COREE DU SUD	10-2016-7034694	12/JUIN 2015	12/JUIN /2035	EN COURS D'EXAMEN

1.2.2.1.2 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 lanifibranor, 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	DELIVRE
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	LETONIE	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
INVENTIVA	66	MEXIQUE	MX/a/2008/003038	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	NORVEGE	20080497	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DELIVRE
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

1.2.2.1.3 Familles « thioxylopyranose »

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

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	FRANCE	13 59657	04/OCT./2013	04/OCT./2033	DELIVRE
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
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	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	15109703.2	02/OCT./2015	03/OCT./2034	DELIVRE
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
INVENTIVA	79	TURQUIE	14 187 588.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ALLEMAGNE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	AUTRICHE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	BELGIQUE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	BULGARIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	CHYPRE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	CROATIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	DANEMARK	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ESPAGNE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	FINLANDE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	FRANCE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	GRECE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	HONG-KONG (DIVISION)	17100906.4	24/JANV./2017	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN

INVENTIVA	79	HONGRIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	IRLANDE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ISLANDE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ITALIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	LUXEMBOURG	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	MALTE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	NORVEGE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	PAYS-BAS	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	POLOGNE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	PORTUGAL	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	REPUBLIQUE TCHEQUE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ROUMANIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	ROYAUME-UNI	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SERBIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SUISSE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SLOVAQUIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SLOVENIE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	SUEDE	16 159 903.0	03/OCT. /2014	03/OCT./2034	DELIVRE
INVENTIVA	79	TURQUIE	16 159 903.0	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

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	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 UNI	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

1.2.2.1.4 Familles « NURR »

Ces différentes familles de brevet (brevets « cas 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	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

1.2.2.1.5 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.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
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

 1.2.2.1.6 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	CANADA	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
INVENTIVA	88	CHINE	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
INVENTIVA	88	COREE DU SUD	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
INVENTIVA	88	ETATS-UNIS	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
INVENTIVA	88	JAPON	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
INVENTIVA	88	PROCEDURE EUROPEENNE	-	14/OCT /2016	14/OCT./2036	DEPOT DECIDE
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	17 305 410.7	6/ AVR /2017	6/AVR /2037	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	89	PROCEDURE INTERNATIONALE	-	-	-	DEPOT DECIDE

1.2.2.2 Exclusivité réglementaire

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

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

En vertu des dispositions du Règlement (CE) n° 141/2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée à un médicament orphelin, celui-ci bénéficie, 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 lanifibranor si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la SSc et à la molécule odiparcil si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la MPS VI.

1.2.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence

1.2.3.1 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. Avec la Société, ceux-ci ont alors répondu à l'appel à projets générique de 2014, lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

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.

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

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 %) à l'Institut Curie. Dans le cas où les parties copropriétaires décideraient après concertation d'un dépôt de brevet sur tout ou partie des résultats nouveaux.

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

Contrat de Consortium avec la société Atrys et la société Xentech

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

Le consortium TheraYAP (« *A tailored and rational approach for treating cancer patients with a YAP-TEAD inhibitor* ») formé par Inventiva avec deux autres sociétés européennes de 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.

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.

1.2.3.2 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 1.2.2 ci-dessus et les brevets référencés « Cas 76 », « Cas 75 », « Cas 77 » et « Cas 66 » visés à la section 1.2.2.1.2 « Famille composés dérivés de pyrrolopyridine », 1.2.2.1.4 « Familles NURR » 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.

1.2.4 Autres éléments de propriété 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)

1.3 Contrats importants

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

1.3.1 Contrat d'achat d'actifs 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 104,4 millions d'euros conformément aux termes de l'APA, soit 100 % du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires évoqués ci-dessus.

1.3.2 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 27 août 2017 le contrat signé le 27 août 2012 est arrivé à échéance et, en vertu de deux avenants signés le 10 août 2017, il a été prorogé pour une durée d'une année supplémentaire, ce afin de permettre la conduite de travaux supplémentaires par la Société pour le compte d'AbbVie principalement dans le projet RORγ. Aux termes de ces avenants de prorogation, AbbVie pourra résilier et mettre un terme au contrat par anticipation avant son échéance prévue au 27 août 2018 moyennant un préavis de un mois.

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 RORγ 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 ROR γ et dans l'un des avenants de reconduction du contrat signé en date du 10 août 2017 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 ROR γ . 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.

1.3.3 Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim

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 Boehringer Ingelheim. 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 Boehringer Ingelheim 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, Boehringer Ingelheim 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 Boehringer Ingelheim, 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 Boehringer Ingelheim pour 3 périodes additionnelles de six mois sous réserve de la sortie d'une partie dans les conditions qui y sont décrites.

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 Boehringer Ingelheim. 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 1.2.3.2 « 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 un premier paiement d'étape en septembre 2017 et la Société pourrait aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape supplémentaires 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 pourrait aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

1.3.4 Les contrats de collaboration scientifique, d'essais cliniques et pré-cliniques

1.3.4.1 Contrat de collaboration avec l'Université de Floride

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

Par ce contrat d'une durée égale à celle de l'étude clinique visée, la Société s'est engagé à apporter son aide financière à l'Université et à fournir à ses frais à l'Université les quantités de lanifibranor nécessaire à l'exécution de cette étude clinique.

En contrepartie de ce soutien matériel et financier les résultats de cette étude clinique seront communiqués à la Société qui pourra en disposer pour de futurs dossiers de demande d'autorisation d'exécuter des études cliniques complémentaires sur la pathologie auprès d'instances réglementaires.

1.3.4.2 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 1.2.3.1 « 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.

Le 16 janvier 2018 un contrat de collaboration entre la Société et l'Institut Curie a été signé afin de définir les termes et conditions de cette collaboration et des règles de dévolution de la propriété intellectuelle en découlant : se référer à la section 1.2.3.1 « Contrats de collaboration et de recherches » du présent document de référence.

1.3.4.3 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 1.2.3.1 « 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 sous réserve de la sortie d'une partie dans les conditions qui y sont décrites.

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.

1.3.4.4 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 1.2.3.1 « 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.

1.3.5 Contrats de CRO

1.3.5.1 Contrat avec Pivotal S.L. et Clinmark S.P. ZOO

La Société a conclu le 1^{er} mai 2015 avec 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 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. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

1.3.5.2 Contrats avec Keyrus Biopharma, Quintiles et Orion Santé

La Société a conclu plusieurs contrats avec trois CRO, Keyrus Biopharma, Quintiles et Orion Santé afin d'assurer la conduite de l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Ces sociétés se répartissant des zones géographiques différentes (Quintiles étant en charge du monitoring de l'étude clinique en Bulgarie, Orion Santé à l'île Maurice et Keyrus Biopharma dans le reste du monde).

Le 13 avril 2016 un contrat de prestation de service puis postérieurement un contrat cadre le 13 juillet 2017 et plusieurs avenants ont été signés avec Keyrus Biopharma. La Société a également conclu avec Quintiles Limited un contrat cadre de prestations de services (*Master Services Agreement*) le 13 mars 2018 et une demande de prestations (*Work Order*) est en cours de signature, à la date du document de référence. Enfin un contrat cadre de prestations de services (*Master Services Agreement*) a été signé par la Société avec Orion Santé le 12 septembre 2017 et des demandes de prestations ont été signées le 22 novembre 2017 et le 5 décembre 2017.

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

1.3.5.3 Contrat avec Eurofins Optimed

La Société a conclu le 20 mars 2017 avec 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 IVA lanifibranor 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 a été conclu pour toute la durée de l'étude jusqu'au

31 décembre 2017, et n'a pas été renouvelé, les prestations ayant été exécutées. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés durant l'étude clinique.

1.3.5.4 Contrats avec l'organisme à but non lucratif GreenWood Genetic Center, Soladis Clinical Studies et Eurofins Central Laboratories

Afin de conduire l'étude de mesure de bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS VI, la Société a signé un certain nombre de contrats avec diverses entités :

La Société a conclu le 25 mars 2016 avec l'organisme à but non lucratif GreenWood Genetic Center un contrat cadre de prestation de service (*master clinical Laboratory Service Agreement*) pour une durée de trois ans, une première demande de prestations (*Statement of Work*) signée ce même 25 mars 2016 et arrivée à échéance en 2016, et une seconde demande de prestations signée le 17 mai 2017 et devant arriver à échéance le 30 avril 2018 afin de préciser les conditions dans lesquelles GreenWood Genetic Center a développé un test de mesure de l'accumulation lysosomale des GAGs chez les patients atteints de MPS VI. La Société est l'unique propriétaire des résultats des travaux exécutés dans le cadre de ce contrat et notamment des droits de propriété intellectuelle portant sur le test de mesure développé.

Le 8 novembre 2016, la Société a conclu un contrat de service service (*Clinical Services Agreement*) avec la CRO Eurofins Central Laboratory aux termes duquel Eurofins Central Laboratory exécute les services de laboratoire clinique nécessaire à l'exécution de cette étude de bio-marqueurs. Ce contrat est conclu pour toute la durée des prestations devant être effectuées par Eurofins Central Laboratory. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

Le 1^{er} décembre 2016 un contrat de service (*Clinical Services Agreement*) a été signé avec la CRO Soladis Clinical Studies afin de définir les termes et conditions selon lesquels Soladis a exécuté pour la Société le *Data Management* de l'étude statistique de cette étude de bio-marqueurs. Ce contrat a été conclu pour la durée de l'étude dont les résultats sont attendus au cours du premier semestre 2018. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits issus de ces prestations

La Société a conclu le 31 juillet 2015 avec Envigo (anciennement Huntingdon) 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 a été conclu pour une durée de trois ans. 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 Envigo la réalisation de deux études in vivo de carcinogénicité sur le lanifibranor et dont la conclusion est prévue en juin 2018.

1.3.5.5 Contrat avec PPD Global Limited et Orion Santé

La Société a conclu le 7 novembre 2017 avec PPD Global Limited un contrat de prestation de services (*Consulting Agreement*) et la Société a également conclu le 12 septembre 2017 un contrat cadre de prestations de services (*Master Services Agreement*) et une demande de prestations le 5 décembre 2017 (*Work Order*) avec Orion aux termes duquel PPD Global Limited et Orion Santé interviennent en tant que CRO pour le compte de la Société afin de réaliser des prestations de faisabilité, d'enregistrement et suivi réglementaire et de monitoring sur l'étude clinique de Phase IIb ImProve, chacune de ces sociétés prenant en charge des missions différentes et complémentaires.

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

1.3.5.6 Contrat avec Covance

La Société a conclu le 8 mai 2017 avec Covance un contrat cadre de prestation de services (*master services agreement*) afin de préciser les conditions dans lesquelles Covance 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. 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 15 mai 2017 une demande de prestations de services et deux avenants à ce dernier en date du 16 octobre 2017 et du 14 décembre 2017 aux termes desquels la Société a sous-traité à Covance la préparation et réalisation d'une étude in vivo juvénile de toxicité sur l'odiparcil et dont la conclusion est prévue en mai 2018.

1.3.6 Contrats de manufacturing et de Central Labs

1.3.6.1 Contrat avec Synkem SAS (désormais CordenPharma Chenove SAS)

La Société a signé le 24 novembre 2014 un contrat de recherche et de développement avec Synkem SAS (CordenPharma Chenove SAS). Aux termes de ce contrat, la Société a sous-traité à Synkem SAS la réalisation de recherche d'optimisation du procédé de synthèse lanifibranor, la fabrication de nouveaux échantillons ou lot expérimental lanifibranor qui seront utilisés lors des études précliniques et cliniques sur lanifibranor ainsi que la réalisation d'une étude de stabilité du composé.

Ce contrat a été conclu avec effet rétroactif au 13 octobre 2014 et est arrivé à échéance le 8 février 2018 avec la remise du rapport de stabilité 36 mois du lanifibranor sous réserve de la sortie d'une partie dans les conditions qui y sont décrites.

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 février 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 le lanifibranor qui seront utilisés dans le cadre des études cliniques sur le lanifibranor.

1.3.6.2 Contrat avec Dr. Reddy's Laboratories Limited (« Dr. Reddy's »)

Le 10 septembre 2015, la Société a conclu avec 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 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 l'odiparcil.

1.3.6.3 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 Almac Group Limited afin de 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 reste en vigueur à l'issue de ce terme initial sauf résiliation dans les 45 jours.

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'IVA 337 et certaines prestations relatives à la granulation et à la mise en capsule d'IVA 337.

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

1.3.6.5 Contrat avec Barc NV

La Société a conclu le 22 septembre 2016 avec Barc NV un contrat cadre de prestation de services (*master non-clinical laboratory service agreement*) et une demande de prestations (*Work Order*) 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 la demande de prestations est conclue pour la durée de l'étude NASH. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats issus de ces évaluations.

1.3.6.6 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 été conclus pour une durée de 3 ans. 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 de lanifibranor et la réalisation de lots cliniques qui seront mis à la disposition des CRO dans le cadre de l'étude clinique de Phase IIb FASST, de l'étude clinique de Phase I sur lanifibranor, de l'étude clinique de Phase IIb NASH et de l'étude clinique de Phase IIb sur l'odiparcil.

1.3.7 Contrat de service

La Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat cadre le 4 juillet 2014 visant à régir la fourniture de prestation de services par la Société. Le contrat cadre est d'une durée de 3 ans. Le droit de brevet ou à tout autre titre de propriété intellectuelle ou industrielle relatif aux résultats issus des services rendus par la Société demeure la propriété d'Enyo Pharma, à l'exception des éléments qui rapportent, contiennent ou utilisent les droits de propriété intellectuelle de la Société. Seize demandes de prestation de service régis par ce contrat cadre ont depuis été conclus par la Société, tous exécutés et finalisés à ce jour, pour un chiffre d'affaires total de 457 K€ HT sur les deux derniers exercices (2016 et 2017).

Le 27 juillet 2016, la Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat de prestation de services soumis au contrat cadre, ainsi que deux avenants modificatifs en date du 21 juin 2017 et 13 novembre 2017 ayant pour objet la mise en place par Inventiva d'un criblage virtuel d'une chimiothèque de molécules (*peptides virales*, cibles d'Enyo Pharma). Dans ce cadre, Inventiva est chargé de préparer les molécules en vue de leur criblage virtuel, de les expédier aux centres de criblage physique et enfin de s'assurer du stockage et de la conservation des composés chimiques. Ce contrat a pris effet le 27 juillet 2016 et arrivera à échéance le 31 décembre 2018.

Dans le cadre de l'exécution de ce contrat, la Société a identifié pour Enyo Pharma des molécules ayant un fort potentiel pour Enyo Pharma pour devenir des médicaments et Enyo Pharma a confirmé sa décision auprès de la Société pour passer à la phase de développement qui débutera le 1^{er} avril 2018 et qui donnera lieu au paiement par Enyo Pharma à la Société d'une rémunération forfaitaire de 1.430 K€ avec un versement échelonné tout au long de l'année 2018 et début 2019. Aucune obligation de résultat n'incombe à la Société.

2 Facteurs de risque et contrôle interne

2.1 Facteurs de risques

Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent ou pourraient exister.

2.1.1 Risques liés à l'activité de la société

2.1.1.1 Risques liés au développement de nouveaux candidats médicaments

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

- Le lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique dont les études de Phase clinique IIb sont en cours dans le traitement de la NASH et de la SSc ;
- L'odiparil, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses (MPS) notamment la MPS I, la MPS II, la MPS IVa, la MPS VI et la MPS VII dont l'étude de Phase clinique IIa pour la MPS VI a débuté en fin d'année 2017 ; et
- YAP/TEAD 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.

Par ailleurs, 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 le lanifibranor, 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 du lanifibranor voire entraîner l'arrêt de son développement.

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

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

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

2.1.1.2 Risques liés aux essais cliniques

La Société mène actuellement deux programmes cliniques : sur le lanifibranor, dont les résultats cliniques dans la NASH et la SSc sont attendus au cours de l'année 2019, et sur l'odiparcil, dont les résultats cliniques de l'étude Phase IIa débutée en fin d'année 2017 sont attendus également en 2019.

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 agences réglementaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement clinique des produits concernés.

Par ailleurs dans le cadre de ces essais cliniques, la Société a rencontré des difficultés à recruter et retenir des patients notamment sur le lanifibranor dans la NASH compte tenu du nombre important de patients requis et de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications et sur l'odiparcil dans la MPS compte tenu du nombre très limité de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique. Ces difficultés persistantes pourraient avoir pour conséquence d'allonger sensiblement la durée des essais cliniques envisagés. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais peuvent, à

tout moment, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

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.

2.1.1.3 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

Le développement de produits biopharmaceutiques requiert des ressources importantes. La Société envisage donc 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 lanifibranor 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 le lanifibranor. De fait, l'arrêt du développement de certains médicaments relevant du sous-type PPAR γ , qui est un des isoformes activés par le lanifibranor, 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 que le lanifibranor.

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 le lanifibranor 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.

Dans l'hypothèse où ces accords seraient conclus, ils pourraient (i) être conclus à des conditions économiquement moins favorables que celles anticipées par la Société, (ii) être résiliés ou ne pas être renouvelés par les partenaires, ou (iii) ne pas être pleinement respectés par ces 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.

2.1.1.4 Risques liés au non-renouvellement 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 ont représenté l'essentiel du chiffre d'affaires de la Société sur les exercices de 2012 à 2017 et a représenté, à titre d'illustration, 37,0% du chiffre d'affaires de la Société pour l'exercice clos au 31 décembre 2017. 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'1 million d'euros, 2 millions d'euros, et 2,5 million d'euros ont ainsi déjà été versés à la Société en décembre 2015, en avril 2016 et en janvier 2017. Un avenant au contrat de partenariat conclu avec AbbVie en date du 27 août 2017 a prorogé le Partenariat AbbVie pour le développement du projet ROR γ jusqu'au 27 août 2018.

Si le Partenariat AbbVie venait à être résilié pour quelque raison que ce soit, si le développement du 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.

2.1.1.5 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 (se référer à la section 1.3 « 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 Boehringer Ingelheim, 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.

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

Lanifibranor, candidat médicament pour le traitement de la NASH et de la SSc et odiparcil, candidat médicament pour le traitement de certaines formes de MPS sont à la date du présent document de référence les seuls produits de la Société qui ont atteint le stade de développement clinique. Les autres produits de la Société issus de son portefeuille pré-clinique en oncologie (YAP/TEAD et le projet Epicure) sont encore à des stades très précoces de développement.

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

Par ailleurs, l'avenir de la Société dépendra en grande partie des résultats obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur le lanifibranor prévus fin 2019 dans la NASH et la SSc et des essais cliniques de phase II sur l'odiparcil, dont les résultats sont attendus au premier semestre 2019 et début 2019 respectivement qui permettront à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur le lanifibranor et la poursuite des études cliniques pivotales de Phase III sur odiparcil. Si la Société ne parvient pas à développer puis à commercialiser directement ou par l'intermédiaire de partenaires le lanifibranor et/ou l'odiparcil, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

2.1.1.7 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 le lanifibranor 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 l'odiparcil 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.

2.1.1.8 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 le lanifibranor, et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur les candidats médicaments qu'elle entend commercialiser en direct, notamment odiparcil 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.

2.1.1.9 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 et à maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, la Société ne peut garantir le succès commercial de ses produits dans la mesure où il est possible que :

- l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payeurs pourrait se révéler plus longue qu'anticipée ;
- la Société n'obtienne pas assez rapidement les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour ses produits lui permettant de bénéficier d'une position concurrentielle sur les marchés visés ;
- les autorités de santé peuvent imposer des restrictions d'utilisation qui limitent l'intérêt thérapeutique et le potentiel du produit sur ces marchés cibles ; et
- les autorités de santé peuvent exiger que des avertissements relatifs à l'utilisation du produit soient ajoutés sur sa notice ou son emballage et imposent des conditions de publicité plus strictes.

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

- leur efficacité et la perception de leurs bénéfices thérapeutiques par les prescripteurs 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 du lanifibranor et odiparcil dans les indications visées par la Société. En cas de non réalisation de toute ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver défavorablement modifiée, ce qui aurait un impact négatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

2.1.1.10 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 sécurité, de facilité d'utilisation, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux candidats médicaments de la Société. Pour se prémunir des risques de concurrence, les cadres de la Société ont une obligation d'exclusivité leur interdisant d'exercer une autre activité professionnelle durant l'exécution de leur contrat de travail.

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

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

d'exclusivité. De même le candidat médicament odiparcil pourrait ne pas obtenir le statut de médicament orphelin pour les indications visées en MPS autre que le MPS VI.

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.

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

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

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

Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats médicaments, les salariés de la Société sont amenés à manipuler des substances dangereuses et 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.

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

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.

2.1.2 Risques liés à l'organisation de la société

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

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

A la date du présent document de référence, la Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais cliniques et pré-cliniques et doit recourir en grande partie à des CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) tels que les sociétés Synkem SAS (anciennement CordenPharma), Almac Group Limited et le groupe Delpharm sur le lanifibranor et Docteur Reddy's Laboratories Limited sur odiparcil (se référer à la section 1.3 « Contrats importants » 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, 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 2.1.3.4 « 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.

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

La Société sous-traite la conduite de certains de ses essais précliniques et cliniques sur le lanifibranor à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*), tels que (i) Citoxlab et

Envigo (anciennement Huntingdon) respectivement pour les études de toxicologie et de carcinogénicité relatives au lanifibranor, (ii) Pivotal S.L. et Clinmark SP.ZO.O pour le monitoring de l'étude clinique de Phase Iib dans la SSc, (iii) Eurofins Optimed pour le monitoring de l'étude clinique de Phase I de pharmacocinétique sur le lanifibranor, (iv) Keyrus Biopharma, Quintiles et Orion Santé pour le monitoring de l'étude clinique de Phase Iib dans la NASH et (v) Orion Santé pour le monitoring de l'étude clinique de Phase II dans la MPS VI. Par ailleurs, la Société fera aussi appel à des sous-traitants pour la conduite d'études précliniques et cliniques sur odiparcil. 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 le lanifibranor et odiparcil, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (notamment les 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.

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

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.

2.1.2.1.3 L'approvisionnement en matières premières spécifiques 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 requis pour la conduite de ses essais pré-cliniques et cliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules). La Société est également dépendante de fournisseurs pour la fabrication de ses produits et, en particulier, de trois fournisseurs pour l'obtention de trois matières premières nécessaires à la synthèse de la molécule lanifibranor. La Société n'a pas, à la date du présent document de référence, encore identifié et sécurisé de 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 pré-cliniques et cliniques et en conséquence pourrait retarder la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un impact négatif significatif sur ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

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

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

Dans le premier cas, la Société devra mettre en place sa propre structure de vente, de marketing, de pharmacovigilance et de négociation des prix nécessitant une adaptation de sa structure organisationnelle, le recrutement d'équipes dédiées et qualifiées et en conséquence l'engagement de dépenses supplémentaires significatives. 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 la commercialisation de ses produits et impacter négativement l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le 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. Se référer à la section 2.1.1.3 « 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 » du présent document de référence.

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

2.1.2.3 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 dans certains pays 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.

2.1.2.4 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.

2.1.2.5 La Société pourrait perdre des collaborateurs clés 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.

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

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

A mesure que la Société avancera dans ses programmes et étendra le champ de ses activités, celle-ci pourra être amenée à recruter de nouveaux salariés possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, les procédures de remboursement, les ventes et le marketing. Pour retenir et attirer du personnel qualifié, la Société a mis en place une politique de motivation et de fidélisation de son personnel sous la forme d'un accord de participation, d'un accord d'intéressement et de plusieurs plans d'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et d'actions gratuites. Dans le cadre du recrutement et de la fidélisation de son personnel qualifié, la Société se trouve confrontée à une concurrence intense de la part d'autres sociétés du secteur, d'universités, d'établissements de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organismes. Dans ces conditions, la Société ne peut garantir sa capacité à recruter et/ou à conserver son personnel qualifié à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

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

2.1.2.6 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.

2.1.2.7 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.

2.1.3 Risques réglementaires et juridiques

2.1.3.1 Risques liés à un cadre légal et 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 agences réglementaires 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.

2.1.3.1.1 Un environnement légal et réglementaire contraignant

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

- Lors du processus d'obtention d'une AMM, les agences réglementaires encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études pré-cliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cet 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 demandes d'AMM déposées. Par ailleurs, le processus d'autorisation, long et coûteux, peut durer plusieurs années et la Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires de l'un quelconque de ses produits.
- L'obtention d'une AMM impose ensuite à la Société, en tant qu'établissement pharmaceutique, de se soumettre à des exigences légales et réglementaires supplémentaires encadrant la fabrication et la commercialisation des médicaments.
- Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport 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.

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

2.1.3.1.2 Un environnement légal et réglementaire évolutif

Les exigences légales ou réglementaires applicables à la Société sont connues mais sujettes à modification. Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires (i) entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits, (ii) limiteraient les indications ciblées par un produit ou (iii) réduiraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

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

2.1.3.2 Risques spécifiques liés au renforcement des exigences réglementaires pour les études pré-cliniques et les 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 réglementaire. L'organisation d'études pré-cliniques 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 le lanifibranor et l'odiparcil et phases pré-cliniques pour ses autres produits issus de son portefeuille.

Dans le cadre de ses activités de développement pré-clinique, 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. Ces agences réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais ou des développements cliniques, sur un ou plusieurs candidats médicaments développés par la Société, notamment lanifibranor et odiparcil, 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 du lanifibranor et de l'odiparcil 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 le lanifibranor et l'odiparcil pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

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

2.1.3.3.1 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.

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.

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.

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.

2.1.3.3.2 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.

2.1.3.3.3 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.

i. 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. 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 ;
- d'interrompre (sous astreinte) ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou des procédés qui dépendraient des droits de propriété intellectuelle visés ;
- de régler des dommages et intérêts importants au tiers plaignant ;

- 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.

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 :

ii. 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.

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

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

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

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.

2.1.3.4 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.

2.1.3.5 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 le lanifibranor, 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 liants 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.

2.1.3.6 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 d'allègements fiscaux.

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 à compter de l'exercice ouvert le 31 décembre 2019.

Par ailleurs, 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 définitivement son statut de JEI au titre de l'exercice au cours duquel une ou plusieurs conditions ne serait pas respectée, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats de la Société.

Ainsi, si les conditions d'éligibilité n'étaient plus remplies à la date de clôture de l'exercice 2018, la Société ne pourra plus bénéficier de ce statut au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Toutefois, la Société pourrait bénéficier, le cas échéant, de l'abattement de 50 % de ses bénéfices imposables au titre de cet exercice si elle n'a pas déjà bénéficié de cet abattement au cours de la période d'application du statut.

2.1.4 Risques financiers

2.1.4.1 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 et 2017 les remboursements des CIR déclarés au titre des années 2015 et 2016 pour un montant de 3 121 K€ et 4 172 K€. La Société a comptabilisé un CIR d'un montant de 4 321 K€ au titre des dépenses générées en 2017.

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 le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR, à laquelle la Société a répondu le 29 septembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position. Se référer à la note 2.6.5 *Événements postérieurs à la clôture* de la section 4.6.2 « Comptes IFRS de l'exercice 2017 » du présent document de référence pour plus d'information sur l'instruction en cours et la comptabilisation par la Société d'une provision de 477 K€ au 31 décembre 2017.

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.

2.1.4.2 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 qui a pris fin en 2017, (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 (odiparcil et lanifibranor) et son portefeuille de programmes pré-cliniques (YAP/TEAD 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. Il est difficile d'anticiper précisément l'ensemble des coûts liés aux développements pré-cliniques et cliniques des produits de la Société alors que de nombreux produits de la Société sont encore à un stade précoce de développement.

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

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux candidats médicaments prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités se concrétisaient ;
- une opportunité d'accélération des programmes internes était identifiée, par exemple pour son portefeuille 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 ; et
- 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 ; et
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

2.1.4.3 Risque de liquidité

La Société estime ne pas être exposée à un risque de liquidité dans les douze prochains mois. La trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2017, s'élève à 59 millions d'euros, suite aux fonds levés en février 2017 dans le cadre de l'introduction en bourse d'environ 48,5 millions d'euros. Cette trésorerie devrait permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à mi-2019. Se référer à la note 2.3 *risque de liquidité* de la section 4.6.2 « Comptes IFRS de l'exercice 2017 ».

Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par

émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, le montant de trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2017 augmenté du produit net de l'augmentation de capital devrait permettre à la Société de financer ses activités sur la base des programmes déjà engagés jusqu'à mi-2020.

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

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

2.1.4.4 Risques sur les actions

Au 31 décembre 2017, la Société ne détenait pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

2.1.4.5 Risque de dilution

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (« **BSA** »), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BSPCE** ») et des actions gratuites (« **AGA** ») présentés à la section 6.2 « Titres donnant accès au capital et options d'achat » du présent document de référence.

Au 31 décembre 2017, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation permettait la souscription de 551 400 actions nouvelles.

Le 26 janvier 2018, 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 décidé d'attribuer gratuitement 75 700 Actions à des salariés de la Société. Il a également entériné l'exercice de 1803 BSPCE réalisés sur le mois de janvier et la création de 180 300 nouvelles actions, au moyen d'une augmentation du capital social de 1 803 euros portant le capital social à 166 247,77 euros.

Le 14 mars 2018, le Président Directeur Général a pris acte de l'exercice de 1803 BSPCE entre le 5 et le 20 janvier 2018 et l'émission de 180 300 nouvelles actions, au moyen d'une augmentation du capital social de 1803 euros portant le capital social à 166.247,77 euros.

En conséquence à la date du présent document, le nombre total d'instruments donnant accès au capital attribués et en circulation permet la souscription de 446 800 actions nouvelles générant une dilution potentielle de 2,01% sur la base du capital existant constaté par le Président-Directeur Général, le 14 mars 2018 et 1,97% sur la base du capital pleinement dilué.

Le 18 avril 2018, 60 000 actions seront automatiquement émises conformément aux dispositions du plan AGA 2017-2 présenté en section 6.2.3 du présent document de référence.

Par ailleurs, le 26 janvier 2019, 10 000 actions nouvelles seront également automatiquement émises sous réserve de la présence effective du bénéficiaire visé dans les effectifs de la société à cette date, ce du fait des dispositions du plan des AGA 2018-1.

Ensuite le 26 avril 2019, 79 900 actions nouvelles seront automatiquement émises sous réserve de la présence effective des bénéficiaires visés dans les effectifs de la société à cette date, ce du fait des dispositions du plan des AGA 2017-1.

Enfin le 26 janvier 2020, 75 700 actions nouvelles seront également automatiquement transformées sous réserve de la présence effective des bénéficiaires visés dans les effectifs de la société à cette date, ce du fait des dispositions du plan des AGA 2018-2.

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.

2.1.4.6 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 composés de comptes à terme et d'OPCVM monétaires.

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

2.1.4.7 Risque de crédit

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

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

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

2.1.4.8 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.

2.1.4.9 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs

La Société a généré son premier déficit fiscal en 2017 et a calculé une créance de carry-back de 333 K€, selon les règles fiscales en vigueur (se référer à la note 2.4.4 *Autres actifs non courants* de la section 4.6 « Comptes IFRS de l'exercice 2017 » du présent document de référence). La Société anticipe de générer des déficits fiscaux au cours des deux prochains exercices.

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.

2.1.5 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
	CHUBB			
Limites contractuelles d'indemnité :			générale 25 161€	01.01
. Bâtiments ou risques locatifs		9 000 000€		
. Matériels et marchandises Non indexables		9 000 000€	dégats eaux transport 1 000€	
Dommmages aux biens :				
Capitaux tous dommages				
. Bâtiment ou risques locatifs		23 550 679€		
. Matériels et marchandises		19 850 607€		
. Biens personnels des employés		2 500€		
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillothèque cellules et plasmides		9 057 953€		
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire/Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire/recours des voisins et des tiers		2 012 879€		
. Frais et pertes		5 032 196€		
Limites spécifiques de garanties :				
. Dommages électriques		503 220€	3 019€	
. Vol Matériel et Marchandises		100 644€	3 019€	
. Dommages bris de glaces		30 193€	3 019€	
. Dommages bris de machines		402 576€		
. Dommages informatiques, bureautiques		201 288€	3 019€	
. Frais supplémentaires informatiques		251 610€		
. Frais de reconstitution de médias		503 220€		
. Transport		20 000€		
. Marchandises stockées sous environnement contrôlé y compris marchandises réfrigérées		150 000€		
. Animaux de laboratoire avec limite de 40€ par animal/portée à 150€ par animal dans la limite de 5% du cheptel et ce, pour les animaux OGM uniquement		20 000€		
. Evénements Naturels hors Cat.Nat.		503 220€		
Options :				
Revenus de Recherche et Développement			25 000€	
. Revenus et R&D		3 000 000€		
. Période d'indénisation		12 mois		
. Frais supplémentaires d'exploitation		2 000 000€		
. Frais supplémentaires d'exploitation additionnels		500 000€		
. Pertes financières consécutives à une modification de l'environnement contrôlé		250 000€		
. Carence de fourniture d'énergie		150 000€		
	CHUBB			01.01
Responsabilité civile exploitation				
Tous dommages garantis confondus y compris dommages corporels dont :		7 500 000€ par sinistre	corporel : néant	
. Faute inexcusable/maladies professionnelles non reconnues par la sécurité sociale		1 000 000€ par victime et par année	10 000€(*)	
. Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus :		2 000 000€ pa sinistre	3 000€	
- dommages immatériels non consécutifs		300 000€ par année	3 000€	
. Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation)		500 000€ par année	3 000€	
Responsabilité Civile Professionnelle et Produits				
Tous dommages garantis confondus (y compris les "dommages corporels" et "dommages immatériels non consécutifs".		2 000 000€ par année épuisables	10 000€(**)	
(*) la garantie "Faute Inexcusable" sera augmentée à 1 500 000 € dès lors que l'Assuré aura réalisé une étude de substitution des CMR et en aura communiqué les résultats à l'Assureur. De même la franchise sera abaissée à 5 000 €.				
(**) Pour les sinistres survenant aux Etats-Unis d'Amérique ou au Canada, la franchise est portée à 15 000 €. Elle s'applique sur tous dommages y compris les frais et honoraires de défense d'enquête, d'instruction, d'expertise, d'avocat ainsi que les frais de procès.				

<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) 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 2 250 000€ 2 000 000€ 500 000€ 250 000€ 50 000€ 50 000€ 250 000€ 250 000€ 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>Responsabilité des Dirigeants garantie maximum par année d'assurance</p>	<p>CHUBB</p>	<p>2 000 000€</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>

Responsabilité de promoteur de recherches biomédicales	CHUBB	NASH - fin le 28/02/2019		FASST - fin le 31/12/2018		Etats-Unis
						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€				
Limite par protocole		500 000€				
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 €				
Canada						
Limite par patient		\$500 000				
Limite par protocole		\$5 000 000				
Australie						
Limite par protocole		20 000 000 AUD				
ile Maurice						
Limite par protocole		1 000 000 €				
Homme Clé	ACE					
champ d'application		24h/24				
Décès accidentel		1 000 000€				
Incapacité Absolue et définitive suite à accident		1 000 000€				
Bénéficiaire		Inventiva				
Assurés		Monsieur CREN, Monsieur BROQUA, Monsieur VOLATIER				

2.1.6 Faits exceptionnels et litiges

2.1.6.1 Contrôle fiscal

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

- *Taxe sur les salaires*

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

Dans une proposition de rectification complémentaire envoyée le 28 juillet 2017, l'administration fiscale a étendu la rectification aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. En conséquence, le montant de la proposition de rectification atteint désormais un montant de 1,8 million d'euros (hors pénalités et intérêts de retard). Il est à noter que la taxe sur les salaires étant déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés, la rectification, si toutefois elle se concrétisait, amènerait une déduction d'impôt correspondante, calculée au taux d'IS applicable à la Société au cours des exercices faisant l'objet de la proposition de rectification. Le montant net d'impôt de la rectification s'élèverait donc à 1,2 million d'euros.

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*, LFSA s'est engagé à indemniser la Société dans les conditions qui y sont décrites à hauteur de 2 million d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. Cette garantie d'indemnisation couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement soit 5 années, de 2012 à 2017. Le risque maximum évalué par la Société étant intégralement couvert par cette garantie d'indemnisation, aucune provision n'a été comptabilisée au bilan de la Société.

Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position.

- *Crédit Impôt Recherche*

La société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR, à laquelle elle a répondu le 29 septembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position. Se référer aux facteurs de risques 2.1.4.1 « Risques liés à l'accès au Crédit d'Impôt Recherche » pour plus d'information sur la proposition de rectification et la réponse de la Société.

Les provisions pour litiges sont présentées à la note 2.4.11 *Provisions* de la section 4.6.2 « Comptes IFRS de l'exercice 2017 », du présent document de référence. Au 31 décembre 2017, elles s'élèvent à 477,4 K€ et concernent le CIR.

2.1.6.2 Procédure judiciaire et d'arbitrage

En dehors du contrôle fiscal présenté à la section 2.1.6.1, il n'existe pas, à la date du présent document de référence, de procédures administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques

2.2.1 Contrôle interne et gestion des risques

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

2.2.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

2.2.2.1 Définitions et objectifs

Gestion des risques :

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

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

- protéger les collaborateurs et l'environnement.

Contrôle interne :

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

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

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

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, s'appuyant sur des ressources compétentes et adéquates et utilisant des systèmes d'information, des procédures, des processus, des outils et des pratiques appropriés ;
- une gestion de l'information fiable et pertinente donnant à chaque employé les moyens d'exercer ses responsabilités ;
- un dispositif de gestion des risques ;
- des activités de contrôle répondant à ces risques et sécurisant les objectifs ; et
- un pilotage et une surveillance du dispositif de contrôle interne.

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

Dans le cadre de son développement et de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société 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.

En cohérence avec les objectifs fixés en 2016, la Société a réalisé en 2017 les actions prioritaires suivantes :

- Formaliser la cartographie des risques pour l'ensemble des activités opérationnelles et support
- Mettre en place un système de management de la qualité, en priorité couvrant l'ensemble des activités de développement clinique, dont les processus production et CMC (*Chemistry Manufacturing and Controls*).

Le Comex réuni en Comité de gestion des risques a procédé à une revue de la cartographie des risques, et procède avec une fréquence mensuelle à une revue du déploiement du système de management de la qualité. Par ailleurs, la Société a formalisé les procédures *Corporate* destinées à piloter le processus de gestion des risques.

Une présentation de l'avancement de ces travaux a été faite à deux reprises devant le Comité d'audit en 2017.

Les actions prioritaires en 2018 relatives au dispositif de management sont les suivantes :

- poursuivre la définition et le suivi des plans d'actions qui résultent de la cartographie des risques ; et

- finaliser la mise en place et déployer le système de management de la qualité, en priorité sur les activités de développement 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 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 la Société.

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

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

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

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

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

Comme indiqué à la section 2.2.2.1.1, 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 sont 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 et sur l'erreur de jugement ou la défaillance humaine dans la prise de décision et/ou dans sa mise en œuvre.

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

Direction générale

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

- elle se tient régulièrement informée de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application, voire de ses excès,
- elle veille à l'engagement des actions correctives nécessaires, et
- elle informe le Conseil d'administration sur les points importants.

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

Conseil d'administration et Comité d'audit

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

Comité exécutif

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

Le Comité exécutif est composé de Frédéric Cren (Président-Directeur Général et co-fondateur), Pierre Broqua (Directeur scientifique et co-fondateur), Jean Volatier (Directeur administratif et financier) et de Nathalie Harroy (Responsable des ressources humaines). A ce comité de direction s'ajoutent Nicolas Gueugnon (Responsable juridique), 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 réunit toutes les deux semaines autour d'un ordre du jour précis et un compte-rendu est établi à l'issue de chaque réunion. Le Comité exécutif se réunit en instance « Comité de gestion des risques » autant que nécessaire et au moins deux fois par an.

Directions opérationnelles et support

Le Comité exécutif s'appuie sur les Directions opérationnelles et support qui mettent en œuvre les actions nécessaires à la gestion des risques et les procédures de contrôle interne relatives à leur champ de responsabilité.

Déontologue

La fonction de déontologue est exercée par le Responsable juridique (le « **Déontologue** »). Il est notamment chargé de donner un avis préalablement à toute transaction sur les titres de la Société réalisée par une personne figurant sur la liste d'initiés, voire aux transactions réalisées par tous les salariés de la Société. L'avis donné par le déontologue n'est que consultatif. Ces missions et les règles applicables aux salariés sont décrites dans le code de déontologie (se référer à la section 2.2.2.2.1 « Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques » du présent document de référence).

Personnel de la Société

Chaque collaborateur est également acteur du contrôle interne de par sa connaissance et l'information dont il dispose pour établir, faire fonctionner et surveiller le dispositif de contrôle interne, au regard des objectifs qui lui ont été assignés.

A ce jour il n'existe pas de service d'audit interne. La Société dans le cadre de ses plans d'actions initiés dans ce domaine étudiera la pertinence de le créer ou de mettre en place les modes de contrôle

alternatifs appropriés permettant de garantir l'efficacité et la qualité de son dispositif de gestion des risques et de contrôle interne.

Le Commissaire aux comptes n'est pas, dans le cadre de leur mission légale, partie prenante des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques. Ils en prennent connaissance pour en obtenir une meilleure appréhension, se faire en toute indépendance une opinion sur leur pertinence, et, le cas échéant, émettre des recommandations visant à renforcer le contrôle interne lié à l'information comptable et financière.

2.2.2.2.1 Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Outre le pilotage réalisé par les principaux acteurs décrits ci-dessus, les dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques au sein d'Inventiva reposent également sur quatre autres composantes principales :

- l'environnement de contrôle qui correspond, pour l'essentiel, aux principes et valeurs diffusées par la Société ;
- l'évaluation des risques ;
- les activités de contrôle, définies comme les règles et procédures mises en œuvre pour traiter les risques ; et
- la diffusion de l'information.

i. Environnement de contrôle

L'environnement de contrôle d'Inventiva s'appuie à titre principal sur les éléments suivants :

- l'affirmation des valeurs d'Inventiva : la proximité, la performance et la responsabilité. Chacune de ces valeurs s'inscrit dans une perspective opérationnelle, concernant aussi bien les aspects économiques et managériaux que culturels, environnementaux et sociaux;
- la conduite éthique des affaires constitue un élément fondamental de la démarche d'Inventiva qui considère que la performance économique d'une entreprise est indissociable de sa responsabilité éthique ;
- la déontologie boursière afin de respecter les obligations liées à l'information permanente et à la gestion de l'information privilégiée et mettre en œuvre des mesures appropriées au regard de la réglementation sur les abus de marché. Un code de déontologie boursière a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 avril 2017 (le « **Code** »). Il est remis à chacun des initiés lors de son inscription sur la liste des initiés afin de l'informer de ses obligations de confidentialité, d'abstention, de respect des fenêtres négatives et, le cas échéant, de déclaration de ses transactions sur les titres Inventiva. Ce dernier doit formellement reconnaître, par écrit, en avoir pris connaissance. Le Code précise également le rôle et les coordonnées du Déontologue ; et
- la politique de gestion des ressources humaines, déclinée annuellement pour chaque niveau de compétence, suivant un processus commun visant à assurer au plan collectif, l'adéquation entre la performance des départements et services opérationnels et support, et ses ressources humaines et au plan individuel, le développement personnel et professionnel de chaque collaborateur.

ii. Evaluation des risques

Les principaux facteurs de risque de la Société sont présentés à la section 2 « Facteurs de risques » du présent document de référence et font partie intégrante de ce rapport.

Comme indiqué au paragraphe (b) Evaluation des risques de la section 2.2 « 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. En revanche, l'initialisation du dispositif de management des risques et de contrôle, en s'appuyant sur le cadre de référence de l'AMF, a conduit à une meilleure connaissance des risques et renforcer dans tous les domaines opérationnels et support l'attention portée sur ces risques. La suite du déploiement conduira nécessairement à la réalisation de plans d'audit, notamment dans le domaine de la gestion de la qualité.

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.

iii. Activités de contrôle

En ce qui concerne les activités opérationnelles, la Société dispose d'un ensemble de procédures (SOP) qui sont documentées et portées à la connaissance de l'ensemble des collaborateurs 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 2.2.2.2.2 « Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable » du présent document de référence.

iv. Diffusion de l'information

Les informations de contrôle interne sont autant que possible mises à la disposition de l'ensemble des 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.

2.2.2.2.2 Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable

La fonction financière est gérée en interne par le Directeur Administratif et Financier assisté d'un responsable comptabilité-contrôle de gestion et d'un collaborateur comptable. La 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 5.1 du présent document de référence).

L'information financière historique et prévisionnelle est issue d'un processus rigoureux, documenté et complet de planification financière. Ce processus intègre notamment :

- un plan stratégique moyen terme, mis à jour une fois par an;
- un budget annuel ;
- un reporting complet analytique et comptable trimestriel (en normes françaises) converti en IFRS pour les comptes semestriels et annuels ;
- un reporting de trésorerie mensuel ; et
- une estimation du résultat annuel et une comparaison au budget à l'occasion des clôtures trimestrielles.

Ces éléments sont présentés en Comité exécutif et ensuite au Conseil d'administration.

Le service comptabilité et contrôle de gestion, rattaché à la Direction Administrative et Financière de la Société, est responsable de l'intégrité et de la fiabilité des informations financières d'Inventiva, diffusées à l'intérieur et à l'extérieur de la Société.

Pour assurer la production des comptes sociaux établis selon les normes comptables françaises, elle assure :

- l'établissement, la validation et l'analyse des comptes annuels ;
- le recensement et le suivi des engagements hors bilan ;
- l'établissement, la diffusion et le contrôle des procédures comptables en s'assurant de leur conformité aux normes comptables en vigueur et à la correcte traduction comptable des opérations significatives ;
- le pilotage du système d'information financière ; et

- la fixation du calendrier et des instructions de clôture pour la préparation des comptes annuels.

La Société a mis en place dès sa création et intégré à son système de gestion financière et comptable un processus et des procédures d'engagement de dépenses stricts se caractérisant notamment par :

- des seuils de délégation par niveau de responsabilité ;
- un processus de revue par la fonction achat ;
- des procédures d'autorisation spécifiques dites de « recommandations » pour les investissements significatifs ;
- un circuit de validation dans l'ERP couvrant l'ensemble des dépenses ; et
- l'autorisation des engagements contractuels exclusivement validés par les mandataires sociaux.

Pour compléter le dispositif d'engagement de dépense contrôlé en amont lors des demandes d'achat, les règlements font l'objet d'une autorisation de la Direction administrative et financière après contrôle des réceptions. Les factures à payer supérieures à 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, la Société est soumise au contrôle de l'AMF.

2.2.2.2.3 Description des contrôles clés mis en place sur les process et activités majeures de la Société

Pour compléter l'environnement de gestion et de contrôle décrits aux paragraphes précédents, la Société a mis en place un système d'EAP (Evaluation Annuelle de Progrès).

Ce dispositif permet de suivre et d'évaluer, de manière globale et pour l'ensemble des managers clés et des collaborateurs, le respect des objectifs clés fixés par métier, et de s'assurer que les contrôles clés sont réalisés.

Ce dispositif détermine les objectifs annuellement à l'occasion du processus budgétaire et les évaluations sont réalisées au 1^{er} trimestre. Pour les cadres, les pourcentages de performance qui conditionnent la rémunération variable sont revus par le Comité exécutif.

3 Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Par le présent rapport établi en application de l'article L225-37 du Code de commerce, le Conseil d'administration rend compte notamment de la composition du Conseil d'administration, de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, des limitations aux pouvoirs du Directeur Général ainsi que des éléments de rémunération et avantages des dirigeants mandataires sociaux et des administrateurs.

Le présent rapport a été préparé avec l'appui de la direction juridique et de la direction des ressources humaines. Il a été présenté au Comité des rémunérations et de nomination, préalablement à son approbation par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 6 mars 2018.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 (le « **Code Middlenext** »), comme exposé au 3.4.1 du présent document de référence.

3.1 Présentation du Conseil d'administration

3.1.1 Biographie des administrateurs

 <p>Frédéric Cren, Président-Directeur Général</p> <p>Adresse : 286, boulevard Raspail 75014 Paris, France</p>	<p>Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le cofondateur d'Inventiva.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	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.
Autres mandats en cours	Administrateur – France Biotech
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Gérant – Cren Patrimoine SARL
Nombre d'actions et options détenues	6 015 000 actions de la Société

 <p>Pierre Broqua, Directeur Général Délégué</p> <p>Adresse : 7, rue Pernoud 92160 Antony, France</p>	<p>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 dégarelix, 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.</p>
Autres mandats en cours	Néant
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	4 007 500 actions de la Société

 <p>Jean-Louis Junien, Administrateur</p> <p>Adresse : 36, avenue Eiffel 92310 Sèvres, France</p>	<p>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.</p>
<p>Autres mandats en cours</p>	<p>Président - ISLS Consulting SAS</p>
<p>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</p>	<p>Néant</p>
<p>Nombre d'actions et d'options détenues</p>	<p>75 000 BSA et 111 000 actions (voir la section 6.1.2 pour la détention de ISLS Consulting)</p>

 <p>Philippe Goupit, Administrateur indépendant <i>(démissionnaire en date du 7 mai 2017, remplacé par Nanna Lüneborg)</i></p> <p>Adresse : 2, rue des Châtaigniers 92190 Meudon, France</p>	<p>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.</p>
<p>Autres mandats en cours</p>	<p><u>Mandat exercé à titre personnel</u> Administrateur - MedDay Pharmaceuticals SA</p>
<p>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</p>	<p>Administrateur - Fovéa Pharmaceuticals</p>
<p>Nombre d'actions et d'options détenues</p>	<p>0</p>

 <p>Chris Newton, Administrateur indépendant</p> <p>Adresse : 204 Ben Jonson House Barbican London EC2Y 8DL, Royaume-Uni</p>	<p>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 2005 dont il a été administrateur et Directeur scientifique. Il a ensuite occupé le poste de Vice-président sénior de Galapagos Services, gérant l'activité services de Galapagos de 2005 à 2013, après l'acquisition de BioFocus par Galapagos. 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 <i>Royal Society of Chemistry</i>.</p>
<p>Autres mandats en cours</p>	<p>Néant</p>
<p>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</p>	<p>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</p>
<p>Nombre d'actions et d'options détenues</p>	<p>30 000 BSA</p>

 <p>Chris Buyse, Représentant de la société Pienter-Jan BVBA et administrateur indépendant</p> <p>Adresse : Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique</p>	<p>Chris Buyse, 53 ans, compte plus de 30 ans d'expertise en finance internationale et gestion financière. Il a été Directeur financier de l'entreprise belge CropDesign, où il a coordonné l'acquisition de BASF, et Directeur Financier de ThromboGenics, entreprise de biotechnologie cotée à Euronext Bruxelles. Il 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 et également Managing Partner de la société belge Fund+, société d'investissement dans sociétés innovantes des sciences de la vie. 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.</p>
<p>Autres mandats en cours</p>	<p><u>Mandat exercé en tant que représentant permanent :</u> de Pienter-Jan BVBA : Administrateur - Bioxodes SA</p>

	<p>de la société Sofia BVBA :</p> <p>Administrateur - Life Sciences Research Partners VZW</p> <p>Administrateur – Keyware Technologies SA</p> <p><u>Mandat exercé à titre personnel :</u></p> <p>Administrateur - Bone Therapeutics SA</p> <p>Administrateur - Celyad SA</p> <p>Administrateur - Iteos SA</p> <p>Administrateur - Fund+ SA</p> <p>Administrateur - Immo David NV</p> <p>Administrateur - Pinnacle Investments sa</p> <p>Administrateur - Creabuild NV</p> <p>Administrateur - Sofia BVBA</p> <p>Administrateur - Pienter-Jan BVBA</p> <p>Administrateur – Fondation Francqui</p>
<p>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</p>	<p><u>Mandat exercé en tant que représentant permanent :</u></p> <p>de Pienter-Jan BVBA :</p> <p>Administrateur - Celyad SA</p> <p>de Sofia BVBA :</p> <p>Administrateur - AdThombogenics NV</p> <p><u>Mandat exercé à titre personnel :</u></p> <p>Administrateur - Orgenesis Inc</p> <p>Administrateur MaSTerCell SA</p> <p>Administrateur - Q-Biologicals SA</p> <p>Administrateur - Promethera Biosciences SA</p>
<p>Nombre d'actions et d'options détenues</p>	<p>30 000 BSA détenus par Pienter-Jan BVBA</p>

 <p>Annick Schwebig, Représentante de la société CELL + et Administrateur indépendant</p> <p>Adresse : 11 bis, rue Weber, 75016 Paris, France</p>	<p>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.</p>
<p>Mandats en cours</p>	<p><u>Mandat exercé en tant que représentant permanent de Cell + : Néant</u></p>

	<u>Mandat exercé à titre personnel</u> : Administrateur - Collectis SA Vice-Présidente du Conseil de Surveillance Inserm Transfert SA Administrateur – B Cell Design Membre du Comité de Sélection - BPI
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	<u>Mandat exercé à titre personnel</u> Président Directeur Général - Actelion Pharmaceuticals France
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA détenus par la société CELL+

 <p>Karen Aiach, Administrateur indépendant</p> <p>Adresse : 4, avenue Joséphine, 92500 Rueil-Malmaison, France</p>	<p>Karen Aiach, 46 ans, est Fondatrice et Directrice Générale de Lysogene, une société de biotechnologie cotée pionnière dans la recherche fondamentale et le développement clinique de thérapies géniques pour les maladies du système nerveux central. Karen lauréate de nombreux prix, dispose d'une expérience solide dans le milieu des affaires après avoir commencé sa carrière chez Arthur Andersen où pendant 7 ans elle s'est spécialisée dans les services d'audit financier et les transactions internationales, puis a créé et dirigé sa propre société de services financiers. Karen a également été membre représentant des patients au sein du Comité Pédiatrique de l'Agence européenne du médicament (EMA). Elle a fondé et est membre exécutif du Consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDIRC, International Rare Diseases Research Consortium). Karen est titulaire d'un DEA d'économie de l'Université Paris VIII et diplômée de l'ESSEC Business School.</p>
Autres mandats en cours	<u>Mandats exercés à titre personnel</u> Directeur Général – Lysogene SA Président - Lysogene US Inc. Président - KGA (SAS)
Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA

 <p>Nanna Lüneborg, Administrateur (Coptée le 29 mai 2017 en remplacement de M. Philippe Goupit, démissionnaire)</p> <p>Adresse : Sommervej 17 2920 CharlottenLund Danemark</p>	<p>Nanna Lüneborg est Directeur de participations de Novo Ventures, l'un des principaux investisseurs internationaux dans le secteur des sciences de la vie, qui a notamment participé à l'introduction en bourse d'Inventiva en février 2017. Novo Ventures est rattaché à Novo A/S, société holding de la Fondation Novo Nordisk. Avant de rejoindre Novo A/S, elle a fait partie de l'équipe d'investissement en sciences de la vie d'Apposite Capital, un fonds de capital-risque basé à Londres et spécialisé dans le secteur de la santé. En 2012, elle a rejoint Novo A/S, intégrant à la fois l'équipe de Novo Seeds et de Novo Ventures. Riche d'une expérience acquise au sein des conseils d'administration de sociétés de biotechnologies à divers stades de maturité, depuis la start-up jusqu'à des stades de développement avancé, elle a dernièrement siégé au conseil d'administration d'ObsEva, introduite au NASDAQ cette année. En plus de ses fonctions d'administrateur d'Inventiva, Nanna Lüneborg siège actuellement au conseil d'administration d'Orphazyme et d'Epsilon-3 Bio. Diplômée de l'Université d'Oxford, Nanna Lüneborg a également obtenu un doctorat en neurosciences de l'University College de Londres, et un MBA de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni).</p>
<p>Autres mandats en cours</p>	<p><u>Mandats exercés à titre personnel</u> Administrateur – Epsilon-3 Bio Ltd Administrateur – Glionova AB</p>
<p>Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour</p>	<p><u>Mandats exercés à titre personnel</u> Administrateur – Orphazyme Aps Administrateur – Inthera Bioscience AG Administrateur – ObsEva SA Administrateur – Pcovery Aps Président du Conseil – Affinicon Aps Administrateur – Minervax Aps Administrateur – IO Biotech Aps Directeur – Avilex Pharma Aps</p>
<p>Nombre d'actions et d'options détenues</p>	<p>0</p>

3.1.2 Composition du Conseil d'administration

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

Nom, prénom /fonction	Indépendant	Année de 1 ^{ère} nomination en tant qu'administrateur	Date expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations et de nomination
Frédéric Cren Président-Directeur Général	Non	13 octobre 2011	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Pierre Broqua Directeur Général Délégué	Non	13 octobre 2011	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Jean-Louis Junien	Non	31 mai 2016	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Non
Chris Newton	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Oui, depuis le 29 mai 2017
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui, président	Oui
CELL+ , représentée par Annick Schwebig	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Non	Oui, président depuis le 29 mai 2017 en remplacement de Philippe Goupit démissionnaire
Karen Aiach	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans	Oui	Non
Nanna Lüneborg	Non	Le 25 mai 2017 par décision du Conseil d'administration, par cooptation à titre provisoire	Mandat provisoire jusqu'à l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2018	Mandat provisoire jusqu'à l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2018	Non	Non

3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration

Evolution du Conseil sur 2017

Philippe Goupit, Chris Newton, la société Pienter-Jan BVBA, la société Cell + et Karen Aiach ont été nommés administrateurs dans le cadre de l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, par l'Assemblée générale mixte 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.

Ces nominations ont aussi eu pour conséquence de porter à huit le nombre de membres du Conseil d'administration, dont cinq administrateurs indépendants au sens des dispositions du Code Middlednext, permettant d'assurer une diversité des compétences ainsi qu'une représentation des hommes et des femmes dans les proportions conformes aux exigences légales applicables.

Le 7 mai 2017, Monsieur Philippe Goupit, administrateur de la Société et également membre du comité d'audit de la Société (le « **Comité d'Audit** ») et président du comité des rémunérations et de nomination de la Société (le « **Comité des Rémunérations et de Nomination** »), a démissionné de son mandat de membre du Conseil d'administration avec effet immédiat.

Le Conseil d'administration a pris acte de cette démission lors de la séance du 29 mai 2017 et conformément aux termes de l'article 15.III des statuts de la Société, en cas de vacance par démission d'un siège d'administrateur entre deux assemblées générales, a procédé à la nomination à titre provisoire de Madame Nanna Lüneborg, ladite nomination devant être soumise à ratification de la prochaine Assemblée Générale du 28 mai 2018.

La cooptation de Madame Nanna Lüneborg a permis à la Société de se conformer aux dispositions légales relatives à la mixité dans la composition des conseils d'administration (article L. 225-18-1 du Code de commerce), le Conseil d'administration étant dès lors composé de huit membres dont trois femmes. Madame Nanna Lüneborg n'étant pas administrateur indépendant, le nombre d'administrateurs indépendants a donc été porté à quatre depuis le 29 mai 2017.

A la suite de la démission de Monsieur Philippe Goupit, le Conseil d'administration a décidé de (i) nommer pour la durée de leurs mandats respectifs d'administrateurs, Monsieur Chris Newton, administrateur, en remplacement de Monsieur Philippe Goupit en tant que membre du Comité des Rémunérations et de Nomination, et CELL+, administrateur, représentée par Madame Annick Schwebig, déjà membre dudit comité, en qualité de président de ce comité et (ii) ne pas pourvoir à la nomination d'un membre supplémentaire au sein du Comité d'Audit, ce dernier n'étant plus constitué que de son président, la société Pienter-Jan BVBA, représentée par Monsieur Chris Buyse, et de Madame Karen Aiach en tant que second membre.

Indépendance des membres du Conseil

Le Conseil d'administration de la Société compte quatre administrateurs indépendants sur huit administrateurs au total, soit 50 % de ses membres. Les membres indépendants répondent aux critères du Code 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 ;
et
- ne pas avoir été Commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

Représentation équilibrée entre hommes et femmes

A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration est composé de huit administrateurs, dont trois femmes, Mesdames Annick Schwebig (en sa qualité de représentante permanente de la société CELL+), Nanna Lüneborg et Karen Aiach, soit 37,5 % des administrateurs.

Avec trois femmes sur huit membres du Conseil d'administration, la Société est donc en conformité avec les dispositions de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce.

3.2 Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités

3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration

Missions du Conseil

Le règlement intérieur du Conseil d'administration (le « **Règlement Intérieur** ») prévoit que le Conseil d'administration assume les missions et exerce les pouvoirs qui lui sont conférés par la loi, les statuts de la Société et le Règlement Intérieur.

Il détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il doit notamment donner son accord préalablement à la mise en œuvre de certaines décisions stratégiques spécifiques (voir ci-dessous). Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'administration procède également aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration veille au bon gouvernement d'entreprise de la Société, dans le respect des principes et pratiques de responsabilité sociétale de la Société, de ses dirigeants et collaborateurs.

Fréquence des réunions du Conseil

Aux termes de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration se réunit au moins 4 fois par an, et aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

En 2017 le Conseil d'administration s'est réuni 12 fois avec un taux moyen de participation de ses membres supérieur à 90%.

Le Conseil d'administration a institué un Comité d'Audit ainsi qu'un Comité des Rémunérations et de Nomination dont la composition, les attributions et les règles de fonctionnement sont décrites ci-après.

3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit

Composition

Le Comité d'Audit comprend au moins deux administrateurs. Chaque membre du Comité d'Audit est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration.

Un membre au moins du Comité d'Audit doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant au regard de critères précisés et rendus publics par le Conseil d'administration.

Le Comité d'Audit actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, également président du Comité d'audit,
- Madame Karen Aïach.

Fonctionnement

Le Comité d'Audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire, dans tous les cas au minimum deux fois par an.

Le Comité d'Audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité d'Audit étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité d'Audit peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

Le Comité d'Audit est en charge (i) du processus d'élaboration de l'information financière, (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes, (iv) de l'indépendance des commissaires aux comptes.

La principale mission du Comité d'Audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société.

Dans ce cadre, le Comité d'Audit est investi des missions suivantes :

Comptes sociaux & Information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société:

- examiner les comptes sociaux annuels et les états financiers semestriels ;
- valider la pertinence des choix et des méthodes comptables de la Société ; et
- vérifier la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Contrôle interne :

- s'assurer de la mise en œuvre des procédures de contrôle interne ;
- 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 ; et
- examiner les conventions réglementées.

Commissaire aux comptes :

- émettre une recommandation sur le Commissaire aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et de s'assurer de leur indépendance ;
- veiller à la bonne exécution de leurs missions par le Commissaire aux comptes ; et
- fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le Comité d'Audit rend compte régulièrement au Conseil d'administration de l'exercice de ses missions et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Activité du Comité

En 2017, le Comité d'Audit s'est réuni deux fois.

La première réunion a eu lieu le 22 mars 2017. A cette occasion, les comptes au 31 décembre 2016 ont été examinés avant d'être arrêtés par le Conseil d'administration. 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.

Le comité s'est également réuni le 25 septembre 2017 aux fins d'approuver les comptes semestriels ainsi que le 6 mars 2018 pour l'examen des comptes au 31 décembre 2017 avant d'être arrêtés par le Conseil d'administration.

A chaque fois, tous ses membres étaient présents et il a été également procédé à une revue du déploiement du dispositif de management des risques et du contrôle interne de la Société.

3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination

Composition

Le Comité des Rémunérations et de Nomination est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration. Il est composé d'au moins deux membres.

La composition du Comité des Rémunérations et de Nomination a été fixée par une décision du Conseil d'administration qui est intervenue 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.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Madame Annick Schwebig en qualité de représentante permanente de CELL+, également président du Comité des Rémunérations et de Nomination,
- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, et
- Monsieur Chris Newton.

Fonctionnement

Le Comité des Rémunérations et de Nomination se réunit, au moins quatre fois par an, en dehors de la présence du management pour évaluer leur performance individuelle et fait des recommandations au Conseil d'administration en ce qui concerne les rémunérations des administrateurs et des mandataires sociaux.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité des Rémunérations et de Nomination étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité des Rémunérations et de Nomination peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

La principale mission du Comité des Rémunérations et de Nomination est de superviser les problématiques liées aux plans, aux politiques et programmes de rémunération dès lors qu'elles sont relatives aux mandataires sociaux et aux administrateurs.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination exerce les missions suivantes :

- formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, (ii) les procédures permettant d'établir les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération et (iii) la politique générale d'intéressement de la Société ;
- examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- évaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- assister le Conseil d'administration dans la sélection et le recrutement de nouveaux administrateurs ;
- veiller à la mise en œuvre de structures et procédures qui permettent l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ; et
- mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Activité du Comité

Le Comité des Rémunérations et de Nomination s'est réuni cinq fois depuis sa création en février 2017 : le 22 mars 2017, le 13 avril 2017, et le 18 décembre 2017. Il s'est réuni par ailleurs le 26 janvier 2018 et le 6 mars 2018. Tous ses membres étaient présents.

3.2.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités

Le Règlement Intérieur prévoit que le Président du Conseil d'administration invitera une fois par an les membres du Conseil d'administration à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur la préparation de ses travaux. A cette occasion le Conseil d'administration pourra également évaluer sa capacité à répondre aux attentes des actionnaires en analysant sa composition, son organisation et son fonctionnement.

Une évaluation formalisée sera réalisée tous les trois ans au moins, éventuellement sous la direction de l'administrateur référent ou d'un autre membre indépendant du Conseil d'administration, et le cas échéant, avec l'aide d'un consultant extérieur.

Le Conseil d'administration évalue selon les mêmes conditions et selon la même périodicité les modalités de fonctionnement des comités permanents constitués en son sein ainsi que l'activité de l'administrateur référent, notamment en matière de gouvernement d'entreprise.

Les membres du Conseil d'administration ont répondu en fin d'année 2017 au premier questionnaire d'auto-évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, sur la base du questionnaire élaboré par Middelnext et au regard de la pratique constatée des travaux du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2017.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination va procéder aux travaux d'analyse des réponses apportées et proposera des mesures d'amélioration des pratiques du Conseil d'administration qui seront débattues au sein du Conseil au cours du premier semestre 2018.

3.3 Direction générale

A la date du présent document de référence, la Société a fait le choix d'un cumul des fonctions de président du Conseil d'administration (le « **Président** ») et de directeur général (le « **Directeur Général** ») exercées par Frédéric Cren.

Pierre Broqua exerce la fonction de directeur général délégué de la Société (le « **Directeur Général Délégué** ») étant rappelé qu'il est également par ailleurs administrateur de la Société.

3.3.1 Directeur Général et Directeur Général Délégué

Monsieur Frédéric Cren exerce les fonctions de Président et de Directeur Général. Il porte le titre de Président-Directeur Général. Il a été nommé Président-Directeur Général de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée Générale ayant décidé de la transformation de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat prendra fin en 2019, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Monsieur Pierre Broqua exerce la fonction de Directeur Général Délégué. Il a été nommé Directeur Général Délégué de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée Générale ayant décidé de la transformation de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat prendra fin en 2019, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les conditions d'exercice des mandats de Directeur Général et de Directeur Général Délégué, en particulier de rémunération, telles que fixées par le Conseil d'administration, sont décrites ci-après à la section 3.5 « Rémunérations et avantages » du présent document de référence. Un rapport sur les conventions réglementées a été émis et est reproduit à la section 7.2 « Rapport sur les conventions réglementées » du présent document de référence.

Comme le recommande le Code Middledex, la Société a l'intention de s'interroger régulièrement sur le sujet de la succession du dirigeant, que le souci de la pérennité de l'entreprise impose. A cet égard, le Conseil d'administration du 18 décembre 2017 a été informé du plan de succession des dirigeants de la Société en cas d'empêchement.

3.3.2 Mode d'exercice de la direction générale

Les fonctions de Président et de Directeur Général sont réunies depuis la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration. Un tel regroupement constitue en effet pour le Conseil d'administration un choix d'organisation adapté à la Société, notamment dans le contexte de l'introduction en bourse récente de la Société, et le plus cohérent avec le rôle précédemment assumé par l'actuel Président-Directeur Général au sein de la Société, notamment son mandat de président de la Société sous son ancienne forme de société par actions simplifiée.

Conformément à la loi, aux statuts de la Société et au Règlement Intérieur, le Président-Directeur Général préside les réunions du Conseil d'administration, en organise et dirige les travaux et réunions et veille au bon fonctionnement des organes sociaux de la Société, en s'assurant en particulier que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

3.3.3 Limitation des pouvoirs

Le Président-Directeur Général dispose des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom et pour le compte de la Société, qu'il représente à l'égard des tiers.

Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve. Les décisions du Conseil d'administration limitant les pouvoirs du Directeur Général sont inopposables aux tiers. Le Directeur Général Délégué dispose, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Aux termes de l'article 2 de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration donne son accord préalable, statuant à la majorité simple de ses membres présents ou représentés, pour tout fait, événement, acte ou décision portant sur la Société et relatif aux éléments suivants :

- budget annuel de la Société (le « **Budget Annuel** ») au plus tard le 20 décembre de chaque année ;
- tout projet d'investissement ou de dépense représentant un montant supérieur à 400.000 euros et ne figurant pas dans le Budget Annuel et tout projet d'endettement bancaire ou financier (hors endettement courant d'exploitation) d'un montant supérieur à 400.000 euros ne figurant pas dans le Budget Annuel ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel de création de filiales ou d'acquisition de sociétés ou de fonds de commerce y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activités nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel d'octroi de licences, ou de cession de licences ou d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tel que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ; et
- toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision relative au règlement transactionnel du litige, dès lors que les intérêts en jeu excèdent la somme de 400.000 euros.

3.4 Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise

3.4.1 Application du Code Middlednext

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 Middlednext, dans la mesure où les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le Code 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 Middledext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « Sera Adoptée ». La Société se donne pour objectif d'appliquer ces recommandations d'ici la fin de l'exercice 2018.

Recommandations du code Middledext	Adoptée	Sera Adoptée
I. Le pouvoir souverain		
Ce code n'émet pas de recommandations destinées aux actionnaires	N/A	N/A
II. Le pouvoir de « surveillance »		
R 1 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 2 : Conflits d'intérêts	X	
R 3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants	X	
R 4 : Information des membres du conseil	X	
R 5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R 6 : Mise en place de comités	X	
R 7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 8 : Choix de chaque administrateur	X	
R 9 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 10 : Rémunération de l'administrateur	X	
R 11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X	
R 12 : Relation avec les « actionnaires »	X	
III. Le pouvoir exécutif		
R 13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X	
R 15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R 16 : Indemnités de départ ⁽¹⁾		X
R 17 : Régimes de retraite supplémentaires ⁽²⁾		X
R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions ⁽³⁾		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) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement de prestations différées au titre d'un régime de retraite supplémentaire. Si de telles prestations venaient à être mises en place la recommandations R17 serait suivie.
- (3) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement de stock-options et d'attribution d'actions gratuite. Si l'un d'entre eux venait à en bénéficier, la recommandation R18 serait suivie.

3.4.2 Conflits d'intérêts

Comme recommandé par le Code Middledent, le Conseil d'administration veille à mettre en place toutes les procédures permettant l'identification et le traitement des conflits d'intérêts à tous les niveaux de l'organisation considérée.

Conflit d'intérêts potentiels au niveau des organes d'administration et de la Direction générale

Jean-Louis Junien est l'actionnaire principal de ISLS Consulting. Cette dernière a conclu le 8 juillet 2014 un contrat de consultant qui a été renouvelé depuis lors plusieurs fois, notamment du fait de la signature d'un avenant de reconduction le 20 juin 2017, et qui arrivera à échéance le 30 juin 2018. Le contrat devrait être reconduit en juin 2018. Au terme de ce contrat, ISLS Consulting assiste la direction et les équipes de la Société dans la conduite scientifique de ses programmes cliniques et précliniques. Ces services donnent lieu à une facturation mensuelle en fonction du nombre de jours travaillés par ISLS Consulting au cours de chaque mois. Au titre de ce contrat, la Société a versé à ISLS Consulting 113 K€ et 118 K€ respectivement pour les exercices 2016 et 2017. Par ailleurs, la Société a attribué à ISLS Consulting en mai 2015, 1 500 BSA qui ont été exercés en 2017.

En dehors des relations décrites ci-dessus, à la connaissance de la Société, il n'existe pas, à la date du présent document de référence, de conflits d'intérêts potentiels entre la Société et les membres du Conseil d'administration et de la direction générale.

Frédéric Cren et Pierre Broqua ont conclu un pacte d'actionnaires (se référer à la section 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la société » du présent document de référence).

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

A l'exception des contrats décrits à la section 7.2.1.2 « Conventions significatives conclues avec des apparentés » du présent document de référence, il n'existe pas de contrat de service liant un mandataire social à la Société.

Autres informations :

Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs. A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

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

3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale

Les modalités relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale sont décrites aux articles 25 et 26 des statuts dont un résumé figure à la section 6.4.1.7.1 « 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 Middlednext, la Société a l'intention de développer un dialogue régulier et de rencontrer les actionnaires significatifs, en dehors des assemblées générales.

3.4.4 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les informations concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, prévues par l'article L. 225-37-5 du Code de commerce concernent les éléments énumérés ci-dessous.

3.4.4.1 Structure du capital de la Société

A la date du présent document de référence, la Société est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, par Frédéric Cren, Président-Directeur Général de la Société et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 10.022.500 actions, représentant 60,3% du capital et 75,2% des droits de vote de la Société.

Voir également les sections 6.1.1 « Capital social » et 6.1.2 « Principaux actionnaires » du présent document de référence.

3.4.4.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce, hormis la privation des droits de vote pouvant être demandée par un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5% du capital à défaut de déclaration d'un franchissement de seuil statutaire, conformément à l'article 11 des statuts de la société.

3.4.4.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce

Sur la base de la déclaration en date du 21 février 2017 effectuée auprès de l'AMF, la société BVF Partners, LPI agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en hausse, le 14 février 2017, les seuils de 5%, 10%, 15% et 20% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 3 529 410 actions Inventiva représentant autant de droits de vote soit 22,51% du capital et des droits de vote de la Société (dont 1 176 470 actions faisant l'objet de l'option d'achat présenté en section 6.2 « titres donnant accès au capital et options d'achat »). Se référer à la section 6.1.2 « Principaux actionnaires » pour le pourcentage de détention au 28 février 2018.

La Société n'a connaissance d'aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce faisant état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique.

3.4.4.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne dispose de droits de contrôle spéciaux.

Un droit de vote double est toutefois attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire.

En outre, à la date du présent document de référence, la Société ne détient aucune de ses actions en propre ou par l'intermédiaire d'un tiers, en dehors de celles détenues dans le cadre de son programme de rachat et du contrat de liquidité conclu le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Chevreux en remplacement du contrat conclu avec Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie). La décision de conclure un contrat de liquidité avec Kepler Chevreux a été approuvée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2017. Le montant maximal d'achat d'actions autorisé a été fixé à 5 millions d'euros et le prix unitaire maximum d'achat d'actions a été fixé à 17 euros (se référer à la section 6.1.6 « Acquisition par la Société de ses propres actions » du présent document de référence).

3.4.4.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

Il n'existe pas de mécanisme de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier.

3.4.4.6 Accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société, ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Se référer à la section 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la société » du présent document de référence.

3.4.4.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la société

Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration sont spécifiées à l'article 15 des statuts de la Société.

3.4.4.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions

Le Conseil d'administration bénéficie de délégations consenties par l'Assemblée Générale pour la réalisation de certaines opérations en matière d'offre au public.

Par ailleurs, un contrat de liquidité a été signé le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Chevreux dans le cadre du programme de rachat d'actions ayant été autorisé par l'Assemblée Générale du 29 mai 2017.

Se référer aux sections 3.6 « Tableau des délégations », 6.1.6 « Acquisition par la Société de ses propres actions » et 6.3 « Principales dispositions statutaires » du présent document de référence.

3.4.4.9 Accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts

A la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord pouvant prendre fin en cas de changement de contrôle de la Société, à l'exception de deux contrats de prestation de service conclus respectivement avec Delpharm Reims et Delpharm Bretigny (se référer à la section 1.3.6.7 du présent document de référence).

3.4.4.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange

Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R16 du Code Middenext serait suivie.

Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique. Pendant la période d'acquisition des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice 2017, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les salariés bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

3.5 Rémunérations et avantages

Les informations présentées ci-après ont été établies avec le concours du Comité des Rémunérations et de Nomination en se référant au Code Middenext et aux recommandations de l'AMF.

3.5.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

En application de l'article L. 225-37-2 de Code de commerce, sont exposés ci-après les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables au Président – Directeur Général et au Directeur Général Délégué.

Il sera proposé à l'Assemblée Générale du 28 mai 2018, sur la base de ces éléments, de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2018. A cette fin, deux résolutions, les neuvième et dixième résolutions sont présentées respectivement pour le Président – Directeur Général et pour le Directeur Général Délégué. L'avis de réunion de l'Assemblée Générale contenant ces projets de résolutions relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour l'exercice 2018 sera publié au BALO (Bulletin des Annonces Légales Obligatoires) le 23 avril

2018. Il est à noter que les résolutions de cette nature sont soumises au moins chaque année à l'approbation de l'Assemblée Générale dans les conditions prévues par la loi.

Si l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 n'approuve pas ces résolutions, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent.

Il est précisé qu'à compter de l'exercice 2017, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné.

La rémunération est votée par le Conseil d'administration tous les ans, sur la base d'une proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles.

Le Conseil d'administration se prononce également en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé. L'atteinte de ces objectifs est discutée en Comité des Rémunérations et de Nomination qui propose au Conseil d'administration son évaluation. Cette évaluation peut être comprise entre 0 et 100 % d'atteinte des objectifs qui pondèrent alors le pourcentage prévu de rémunération variable.

Une discussion peut s'engager en cas d'évènements exceptionnels qui pourraient légitimement modifier l'évaluation des objectifs, décision que le Conseil d'administration pourrait prendre sur les conseils et recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination.

Sont détaillés ci-après, pour chaque mandataire social concerné :

- les éléments de rémunération fixe, variable, et exceptionnelle composant leur rémunération totale,
- les avantages de toute nature attribuables en raison de leur mandat social,
- les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution desdits éléments de rémunération devant faire l'objet d'une résolution spécifique soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle, étant précisé que le versement des éléments de rémunérations variables et exceptionnelles aux mandataires sociaux concernés est conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

3.5.1.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux se compose d'une rémunération fixe complétée éventuellement par des avantages en nature et d'une rémunération variable annuelle, fixée selon des critères de performance annuels et qui correspond à un pourcentage de la rémunération fixe. Ces critères sont définis de manière précise par le Conseil d'administration mais ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialités.

Les dirigeants mandataires sociaux sont également éligibles au plan d'intéressement de la Société.

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social (sous réserve de ce qui figure ci-après (voir garantie sociale des chefs d'entreprise « GSC » dans la rubrique « *Avantages de toutes natures* » ci-dessous)) ni de régime de retraite supplémentaire (en dehors des indemnités de fin de carrière dont bénéficient les salariés de la Société).

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas d'indemnité ou avantages dus ou susceptibles d'être dus en raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions.

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne sont pas soumis à une clause de non-concurrence en cas de cessation de leur fonction.

3.5.1.2 Autres avantages attribués aux dirigeants mandataires sociaux

Avantages en nature

Les avantages en nature dont bénéficient les dirigeants mandataires sociaux sont les suivants :

- Pour Monsieur Frédéric Cren : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon et le prêt d'un véhicule de fonction ;
- Pour Monsieur Pierre Broqua : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon, et le prêt d'un véhicule de fonction.

Régime de retraite supplémentaire

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas de régime de retraite supplémentaire. Ils bénéficient d'indemnités de fin de carrière au titre 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 2017, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 14 622 euros et 20 676 euros pour Frédéric Cren et 7 760 euros et 16 329 euros pour Pierre Broqua.

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.

3.5.1.3 Principes de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

3.5.1.3.1 Principes de rémunération du Président-Directeur Général

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	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 2018 (hors avantage en nature) pour l'atteinte de 100 % des Objectifs 2018, soit 97 011,20 euros au maximum, en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés pour l'exercice 2018. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des rémunérations. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société. Le niveau de résultat attendu des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil le 6 mars 2018 mais n'est pas rendu public pour des raisons de confidentialité.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au « plan d'intéressement » dans la rubrique « <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	N/A (voir GSC dans la rubrique « <i>Avantages de toutes</i> »

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	<i>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	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 2016 au 31 décembre 2018. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2018 peut représenter au maximum 1 000 euros.
Avantages de toute nature	23 352 €, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.3.2 Principes de rémunération du Directeur Général Délégué

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	173 945 €, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 13 380 €.

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
	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	35 % de la rémunération fixe annuelle pour 2018 (hors avantage en nature) pour l'atteinte de 100% des Objectifs 2018, soit 60 880 euros au maximum, en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés pour l'exercice 2018. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des rémunérations. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société. Le niveau de résultat attendu des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil le 6 mars 2018 mais n'est pas rendu public pour des raisons de confidentialité.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au « plan d'intéressement » dans la rubrique « <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	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2018	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1 ^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2018 peut représenter au maximum 1 000 euros.
Avantages de toute nature	18 266 €, correspondant à : - 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 l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.2 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2017

Conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, l'Assemblée Générale statue sur les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour le Président - Directeur Général et le Directeur Général Délégué. L'Assemblée Générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels.

Il sera ainsi proposé à l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 au Président – Directeur Général et au Directeur Général Délégué, tels qu'exposés ci-après. L'avis de réunion de l'Assemblée Générale contenant le projet de résolutions relatives à la rémunération versées au titre de l'exercice 2017 des dirigeants mandataires sociaux sera publié au BALO (Bulletin des Annonces Légales Obligatoires) le 23 avril 2018.

3.5.2.1 Rémunérations attribuées au Président - Directeur Général au titre de l'exercice 2017

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Frédéric CREN Président - Directeur Général
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	242 528 €
Rémunération variable annuelle	97 011 euros soit 40 % de la rémunération fixe annuelle suite à l'atteinte de 100 % des Objectifs 2017.
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	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2017 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	23 352 €, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.2.2 Rémunérations attribuées au Directeur Général Délégué au titre de l'exercice 2017

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	158 132 euros
Rémunération variable annuelle	52 184 euros soit 33 % de la rémunération fixe annuelle suite à l'atteinte de 93,5 % des Objectifs 2017.
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	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2017	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
souscription ou d'achat d'actions	
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	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2017 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	18 266 €, correspondant à : - 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 l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.3 Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux

En vue d'une lisibilité et comparabilité des informations sur les rémunérations, les tableaux des rémunérations et avantages relatifs à l'exercice 2017 et aux exercices antérieurs sont présentés ci-après conformément au Code Middlednext et à la « Position - recommandation AMF n°2014-14 » du 2 décembre 2014 modifiée le 13 avril 2015.

Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Synthèse des rémunérations (en euros)	Exercice 2017	Exercice 2016	Exercice 2015
Frédéric Cren, Président-Directeur Général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	385 312	358 401	360 730
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	385 312	358 401	360 730
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	237 978	198 331	198 531
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	237 978	198 331	198 531

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 2016 et 2017 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social						
	Exercice 2017		Exercice 2016		Exercice 2015	
	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	242 528	242 528	242 528	242 528	242 528	242 528
Rémunération variable annuelle	97 011	88 379	88 379	88 379	88 379	88 379
Congés payés	7 961	7 961	6 188	6 188	11 916	11 916
Rémunération variable	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant

pluriannuelle						
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	1 000	2 200	2 200	2 400	2 400	1 650
Avantages en nature	23 352	23 352	25 294	25 294	25 243	25 243
Total	371 852	364 420	364 589	364 789	370 466	369 716

Pierre Broqua, Directeur Général Délégué	Exercice 2017		Exercice 2016		Exercice 2015	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Rémunération fixe	158 132	158 082	158 132	158 082	158 132	158 132
Rémunération variable annuelle	52 184	23 719	23 719	23 719	23 719	23 719
Congés payés	2 095	2 095	2 210	2 210	3 537	3 537
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	1 000	2 200	2 200	2 400	2 400	1 650
Avantages en nature	18 266	18 266	14 280	14 280	14 280	14 280
Total	231 677	204 361	200 541	200 690	202 068	201 318
TOTAL DIRIGEANTS	603 529	568 782	565 130	565 480	572 533	571 033

Tableau 3 : Tableau sur les jetons de présence perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2017	Montants versés au cours de l'exercice 2016
Jean Louis Junien	30 000	0
Karen Aiach	35 000	0
Cell +	40 000	0
Pienter Jan BVBA	45 000	0
Chris Newton	35 000	0
Nanna Lüneborg	0	0
Philippe Goupit	0	0
Total	185 000	0

Aucune autre rémunération n'a été perçue par les administrateurs non dirigeants en dehors des jetons de présence mentionnés dans le tableau ci-dessus. Ils ont par ailleurs bénéficié de BSA, présentés dans le tableau n°4 ci-dessous.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque mandataire social non dirigeant au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

BSA attribués durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur	Date du plan	Nombre d'actions susceptibles d'être émises en exercice des BSA attribués l'exercice	Valorisation des actions	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Condition de performance	
Jean-Louis Junien, administrateur	29/05/2017	75 000	2,47	29/05/2017	Tranche 1 : 29/05/2018 Tranche 2 : 29/05/2019 Tranche 3 : 29/05/2020	N/A	
Chris Newton, administrateur	29/05/2017	30 000	2,47	29/05/2017			
Pienter-Jan BVBA, administrateur	29/05/2017	30 000	2,47	29/05/2017			
Karen Aiach, administratrice	29/05/2017	30 000	2,47	29/05/2017			N/A
CELL+ administrateur	29/05/2017	30 000	2,47	29/05/2017			N/A
Nanna Lüneborg administrateur	-	0	0	-	-	N/A	
Philippe Goupit administrateur	-	0	0	-	-	N/A	

Tableau 5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) levés par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Néant

Tableau 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Néant

Tableau 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Néant

Tableau 8 : Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Information sur les attributions de BSA	
Plan	BSA 2017
Date d'assemblée générale	29/05/2017
Date du Conseil d'administration	29/05/2017
Nombre total pouvant être souscrites	195 000
Nombre attribué à chacun des mandataires sociaux suivants :	
Jean-Louis Junien	75 000
Chris Newton	30 000
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	30 000
Karen Aïach	30 000
CELL+ représentée par Annick Schwebig	30 000
Nanna Lüneborg	0
Philippe Goupit	0
Point de départ d'exercice des options ⁽¹⁾	29/05/2018
Date d'expiration	29/05/2027
Prix de souscription ou d'achat des BSA	0.534
Prix de souscription ou d'achat des actions en exercice des BSA	6.67
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.

⁽¹⁾ Les BSA sont des options dites « bermudéennes », qui sont exerçables après une période (1, 2 ou 3 ans) et pendant une période limitée (respectivement 9, 8 et 7 ans). Voir la section 6.2.1 « Bons de souscription d'action (« BSA ») pour plus d'information sur ces BSA.

Tableau 9 : BSPCE et BSA consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers

BSPCE consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total de BSPCE attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	BCE 2013-1 (2013)	BCE 2013-1 (2015)
Options consenties, durant l'exercice, par la Société aux dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	Néant	Néant	Néant	Néant
Options détenues sur la Société, levées, durant l'exercice par les dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi levées est le plus élevé (information globale)	2 607	Néant	2 334	273

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Néant

Voir également la section 6.2.3 « Actions attribuées gratuitement » du présent document de référence pour les plans proposés aux salariés.

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 ⁽¹⁾	X ⁽³⁾			X ⁽⁴⁾		X
Pierre Broqua Directeur Général Délégué Date de début de mandat : Conseil d'administration du 31 mai 2016 Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	X ⁽²⁾		X ⁽³⁾			X ⁽⁴⁾		X

⁽¹⁾ La Société a conclu, le 25 août 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de dirigeant avec Frédéric Cren afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de dirigeant au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été autorisée par le Comité de rémunération par une décision en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013.

⁽²⁾ La Société a conclu, le 18 juillet 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de travail avec Pierre Broqua afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de Directeur Scientifique au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été ratifiée par une décision du Comité de rémunération en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013. Suite à sa nomination de Directeur Général Délégué, le contrat de travail de Pierre Broqua est suspendu depuis le 31 mai 2016 par décision du Conseil d'administration.

⁽³⁾ Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'indemnités de fin de carrière au titre du régime de retraite à prestations définies mis en place au sein de la Société, en vertu duquel l'engagement de la Société se limite au versement de cotisations. Au titre des exercices 2016 et 2017, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 14 622 euros et 20 676 euros pour Frédéric Cren et 7 760 euros et 16 329 euros pour Pierre Broqua.

⁽⁴⁾ Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'une garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (GSC) dont le contrat ne pourra être rompu avant le terme de leur mandat social.

3.6 Tableau des délégations

Les résolutions d'émission qui ont été approuvées par l'Assemblée générale mixte du 29 mai 2017 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</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, 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	Onzième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 100 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80 000 000 euros	Augmentation de capital : 100 000 euros Titres de créance donnant accès à du capital à émettre : 80 000 000 euros		Néant
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'offres au public, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Douzième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 80 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Néant

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</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, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par placements privés visés à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Treizième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 80.000 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) ci-dessous	Néant
Autorisation consentie au Conseil d'administration en cas d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offres au public ou par placements privés, pour fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale, dans la limite de 10 % du capital, conformément aux dispositions de l'article L.225-136 du Code de commerce	Quatorzième résolution	26 mois	10% du capital social par période de 12 mois à compter du 29 mai 2017		Se référer au (2) ci-dessous	Néant

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</i>
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, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce, et notamment des articles L.225-129-2, L.225-129-4, L.225-135, L.225-138, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Quinzième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 80.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	<p><u>Conseils d'administration du 12 avril 2018 et décision du Président Directeur Général en date du 12 avril 2018</u></p> <p><u>Sous réserve de règlement-livraison de l'opération qui devrait intervenir le 17 avril 2018 :</u> Augmentation de capital d'un montant brut, prime d'émission incluse, de 35 496 825 euros par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros.</p>
Autorisation consentie au Conseil d'administration à l'effet, en cas d'augmentation de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le nombre de titres à émettre, conformément aux dispositions des articles L.225-135-1 et R.225-118 du Code de commerce	Seizième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la quinzième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	15 % de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	Néant

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</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, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-148, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Dix-septième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 80.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros			Néant
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en rémunération d'apports en nature dans la limite de 10% du capital social hors le cas d'une offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-147, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Dix-huitième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la quinzième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	Augmentation de capital : 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 30.000.000 euros			Néant

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</i>
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes, conformément aux dispositions des articles L.225-129-2 et L.225-130 du Code de commerce	Vingtième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 20.000 euros			Néant
Modification de l'autorisation donnée au Conseil d'administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou certains mandataires sociaux, conformément aux articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce	Vingt-et-unième résolution	38 mois à compter du 30 septembre 2016	Augmentation de capital : 5 % du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration			<u>Conseil d'administration du 26 janvier 2018</u> Attribution gratuite de 10 000 AGA 2018-1 ⁷² et 65 700 AGA 2018-2 ⁷³
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions émises du fait de la levée d'options de souscription, conformément aux articles L.225-177 et suivants du Code de commerce	Vingt-deuxième 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 : 100.000 euros	Se référer au (4) ci-dessous	Néant

⁷² L'attribution gratuite des AGA 2018-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 26 janvier 2019. Se référer à la section 6.2.3 "Actions attribuées gratuitement (« AGA »)" du présent document de référence.

⁷³ L'attribution gratuite des AGA 2018-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est à dire à compter du 26 janvier 2020. Se référer à la section 6.2.3 "Actions attribuées gratuitement (« AGA »)" du présent document de référence.

<i>Les résolutions approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 29 mai 2017 sont résumées ci-dessous :</i>	<i>résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 29 mai 2017</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>	<i>Utilisation de la délégation</i>
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, conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-troisième résolution	18 mois	600.000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6.000 euros		Se référer au (5) ci-dessous	<u>Conseil d'administration du 29 mai 2017</u> Attribution de 195.000 BSA 2017, dont le prix de souscription a été fixé à 0,534€
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration en vue de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des salariés et dirigeants de la Société ou d'une société dont la Société détient au moins 75 % du capital ou des droits de vote	Vingt-quatrième résolution	18 mois	600.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise Augmentation de capital : 6.000 euros		Se référer au (6) ci-dessous	Néant

- (1) Le prix d'émission sera déterminé comme suit : (i) le prix d'émission des actions à émettre dans le cadre de la présente résolution sera au moins égal au minimum autorisé par la législation en vigueur (à ce jour, la moyenne pondérée des cours de trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant la fixation du prix de souscription de l'augmentation de capital, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égal au montant visé au (i) ci-dessus.
- (2) L'AGM du 29 mai 2017 a délégué au Conseil d'administration sa compétence à effet de fixer librement le prix d'émission des titres, conformément aux conditions suivantes : (a) le prix d'émission 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 (b) le prix d'émission des valeurs mobilières autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (a) ci-dessus.
- (3) (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.
- (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 9ème 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 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 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.
- (6) Le prix de souscription est déterminé par le Conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE 2017 et, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé, devra être au moins égal à la plus élevée des valeurs suivantes : (i) la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2017 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 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.

Les projets de résolutions relatives aux délégations financières qui seront proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018 sont reproduits à la section 7.3 du présent document de référence.

4 Informations comptables et financières

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 2016 et 2017.

Les commentaires sur les comptes sont établis sur la base, et doivent être lus conjointement avec les comptes établis en normes IFRS figurant à la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document de référence.

4.1 Principaux facteurs ayant affecté la performance de la Société

4.1.1 Développement de programmes cliniques et précliniques

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 lanifibranor, dont les études cliniques de Phase IIb dans le traitement de la NASH et de la SSc sont en cours,
- du programme clinique odiparcil, dont la Phase clinique IIa dans le traitement de la MPS VI est en cours, et
- dans une moindre mesure, du développement du portefeuille préclinique de produits de la Société.

Ces activités de R&D sont présentées de façon détaillées en section 1 « Activités et marchés » du présent document de référence.

L'évolution des coûts de R&D est analysée en section 4.2.4 *Charges opérationnelles* du présent document de référence.

4.1.2 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**») présenté à la note 2.1.2 *Faits marquants* de l'annexe aux comptes IFRS à la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* », et à la section 1.3.1 « *Contrat d'achat d'actions avec Abbvie* » du présent document de référence.

Traitement comptable initial de l'APA

L'APA a été analysé en IFRS comme une acquisition d'activité, dont la situation nette représente une juste valeur de 8,4 millions d'euros.

En contrepartie du respect par la Société des engagements prévus dans l'APA, la Société a reçu des versements d'Abbott qui ont été, en application du référentiel IFRS, considérés comme dus à la Société dès la date de conclusion de l'APA nonobstant leur paiement étalé dans le temps. Dès lors, ces versements ont constitué 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. Un impôt différé passif a été comptabilisé et réduit au fur et à mesure de la réception des versements.

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

Au 31 décembre 2017, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 104 413 K€ correspondant aux termes de l'APA, correspondant à la totalité du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires prévus au contrat. Ce montant inclut :

- les versements réalisés par Abbott au 31 décembre 2016 pour un montant total de 98 228 K€ ; et
- deux versements trimestriels complémentaires reçus sur l'exercice 2017 pour un montant total de 6 185 K€.

L'impact sur le résultat 2017 s'élève à 3 036 K€ dont 3 027 K€ liés à la diminution de l'impôt différé passif qui est réduit à zéro au 31 décembre 2017. L'impact de l'APA sur le résultat 2016 s'élevait à 6 199 K€ dont 6 072 K€ liés à la diminution de l'impôt différé passif sur le badwill enregistré en 2012.

4.1.3 Partenariats avec Abbvie et Boehringer Ingelheim

La Société a mis en place deux partenariats stratégiques qui constituent la majorité de son chiffre d'affaires.

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 portant sur plusieurs programmes de recherche dont les deux principaux sont le projet RORy, pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, et un projet dans le domaine de la fibrose. En complément de la base annuelle d'honoraires, le contrat prévoit également le versement de paiements d'étape déclenchés en cas d'atteinte de certains résultats scientifiques précis et représentant une part significative du revenu total généré par ce contrat.

Ce partenariat Abbvie est décrit à la section 1.3.2 « *Partenariat de recherche avec Abbvie* » du présent document de référence.

La Société a conclu un autre partenariat de recherche, de découverte et de licence en mai 2016 avec le laboratoire Boehringer Ingelheim (l'« Accord BI ») qui prévoit des paiements trimestriels correspondant à la rémunération des chercheurs mis à la disposition du programme, en fonction du nombre de personnes travaillant sur les projets équivalent temps pleins. En complément, le contrat prévoit également des paiements d'étape en cas d'atteinte de jalons techniques et commerciaux,

représentant la part la plus significative des revenus potentiels futurs liés à ce contrat, ainsi que des paiements spécifiques en cas d'exercice d'options de prolongation du contrat.

L'accord BI est décrit à la section 1.3.3 « *Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim* » du présent document de référence.

La part de ces deux partenariats dans le chiffre d'affaires de la Société s'élève à 90,3% et 87,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2016 et 2017, et est analysé à la section 4.2.2 « *Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité* » du présent document de référence.

4.1.4 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 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 à la section 4.2.4.1 « *Dépenses de recherche* ».

La Société a reçu fin 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 et qui conteste certains éléments de calcul du CIR.

La Société a reçu une proposition de rectification envoyée le 28 juillet 2017 dont le montant s'élève à 1,8 million d'euros hors pénalités et intérêts de retard. Cette proposition concerne principalement :

- le caractère novateur de certaines prestations de sous-traitance ;
- l'exhaustivité de la documentation technique sur certains projets scientifiques éligibles, et
- l'éligibilité de certaines activités.

La Société a contesté cette proposition de rectification dans une réponse adressée à l'administration fiscale le 29 septembre 2017. Une provision complémentaire a été comptabilisée sur l'exercice 2017 pour un montant de 131 086 euros pour atteindre une provision totale de 477 494 euros au 31 décembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position (se référer à la section 2.1.6.1 « *Contrôle fiscal* » du présent document de référence).

4.1.5 Description des postes du compte de résultat

4.1.5.1 Produit des activités ordinaires (chiffre d'affaires)

Le produit des activités ordinaires comprend les paiements reçus au titre des partenariats stratégiques de recherche, de découverte et/ou de licence, conclus par la Société avec AbbVie et Boehringer Ingelheim.

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

4.1.5.2 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.

4.1.5.3 Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles sont composées (i) des dépenses de recherche, (ii) des dépenses de marketing et (iii) des dépenses de développement commercial et de frais généraux.

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 deux responsables (réduit à un responsable en avril 2017) 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 et d'honoraires de conseils.

4.1.5.4 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. Sur les exercices 2016 et 2017, ils comprennent essentiellement les coûts afférents à l'introduction en bourse et l'augmentation de capital de la Société, ainsi que le résultat de cession d'un actif immobilier.

4.1.5.5 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 à la section 4.1.1 « *Accord conclu avec Abbott* » et dans la note 2.1.2 « *Faits marquants* » présentée à la section 4.6.2. « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document de référence; 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.

4.1.5.6 Impôts

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 IFRS. Le traitement de l'APA tel que décrit en section 4.1.1 « *Accord conclu avec Abbott* » et dans la note 2.1.2. « *Faits marquants* » de la section 4.6.2. « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » 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%⁷⁴. 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.

4.2 Analyse des résultats

4.2.1 Comparaison des comptes de résultats des exercices clos 2017 et 2016

Le tableau suivant présente les principaux postes du compte de résultat pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016.

En milliers d'euros	2017	2016
Produit des activités ordinaires	6 521	9 446
Autres produits opérationnels courants	5 161	4 906
Frais de recherche	(26 733)	(22 145)

⁷⁴ 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.

Marketing – Développement commercial	(353)	(492)
Frais généraux et administratifs	(5 063)	(3 764)
Résultat opérationnel courant	(20 467)	(12 049)
Autres produits opérationnels non courants	255	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(704)	(970)
Résultat opérationnel	(20 916)	(13 019)
Produits financiers	317	523
Charges financières	(39)	(63)
Résultat financier	278	460
Produit d'impôt	3 409	5 514
Résultat Net	(17 229)	(7 045)

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

Total produit (en milliers d'euros)	2017	2016
Chiffre d'affaires	6 521	9 446
Produit des activités ordinaires	6 521	9 446
Subventions	833	733
Crédit d'impôt recherche	4 321	4 155
Autres crédits d'impôts	-	-
Autres	8	18
Autres produits opérationnels	5 161	4 906
Total produits opérationnels	11 682	14 352

Le chiffre d'affaires s'élève à 6 521 K€ pour l'exercice 2017 contre 9 446 K€ pour l'exercice 2016.

Le chiffre d'affaires est principalement composé des revenus des partenariats de recherche avec AbbVie et Boehringer Ingelheim. La diminution du chiffre d'affaires de 2 925 K€, soit 31%, sur l'exercice 2017 par rapport à l'exercice 2016 s'explique principalement par :

- la diminution du chiffre d'affaires généré par l'atteinte de jalons techniques : dans le partenariat Abbvie, deux jalons avaient été atteints sur l'exercice 2016 et généré un montant de chiffre d'affaires de 4 500 K€. Sur l'exercice 2017, aucun paiement d'étape n'était prévu sur ce contrat devant arriver à échéance le 27 août 2017 mais ayant été prorogé le 10 août 2017 pour une année supplémentaire. Cette diminution est partiellement compensée par l'atteinte d'un premier paiement d'étape correspondant à l'achèvement de l'étape de validation d'une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose dans le partenariat avec Boehringer Ingelheim générant un chiffre d'affaires de 2 500 K€ en 2017 ; et

- la diminution du chiffre d'affaires généré par les honoraires récurrents des partenariats : 3 219 K€ sur 2017 contre 4 025 K€ sur 2016, soit une diminution de 806 K€.

4.2.3 Autres produits opérationnels

Les autres produits opérationnels s'élèvent à 5 161 K€ pour l'exercice 2017 contre 4 906 K€ pour l'exercice 2016 soit une hausse de 255 K€ ou 5,2%. Cette hausse est principalement liée à :

- l'augmentation du CIR de 166 K€ en raison de l'augmentation des dépenses de R&D éligibles à son calcul ; et,
- la hausse des subventions de 100 K€ par rapport à l'exercice 2016. Sur l'exercice 2017, les subventions s'élèvent à 833 K€ et correspondent principalement à deux subventions "Eurostar" via la Banque Publique d'Investissement pour un montant de 655 K€ et à deux subventions de l'Agence Nationale de la Recherche (dont une subvention pour un programme de recherche en collaboration avec l'Institut Curie) d'un montant de 178 K€. Aucune nouvelle subvention n'a été demandée ou obtenue par Inventiva au cours de l'année 2017.

4.2.4 Charges opérationnelles

Charges opérationnelles (en milliers d'euros)	2017	2016
Dépenses de recherche	26 733	22 145
<i>Marketing</i> - Développement commercial	353	492
Frais généraux et administratifs	5 062	3 764
Total charges opérationnelles	32 148	26 400

4.2.4.1 Dépenses de recherche

Les dépenses de recherche se répartissent de la manière suivante :

Dépenses de recherche (en milliers d'euros)	2017	2016
Consommables	2 088	2 511
Energie et fluides	513	523
Brevets et veille scientifique	403	497
Etudes	13 308	8 755
Maintenance	1 003	1 043
Honoraires	97	24
Systèmes d'informations	853	754
Charges de personnel	7 040	6 522

Amortissements et provisions	1 009	1 238
Autres frais de recherche	419	278
Total dépenses de recherche	26 733	22 145

Les frais de recherche s'élevaient à 26 733 K€ pour l'exercice 2017 contre 22 145 K€ pour l'exercice 2016, soit une augmentation de 4 588 K€ ou 20,7%.

Cette variation s'explique principalement par la hausse des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de développement du lanifibranor et de l'odiparcil, tels que détaillés ci-dessous :

Lanifibranor

Les dépenses d'études engagées sur le projet lanifibranor, ont augmenté de 2 545 K€ ou 38,3% pour atteindre 9 193 K€ pour l'exercice 2017.

Inventiva conduit depuis 2013 le développement du lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique en Phase IIb pour le traitement de la SSc et la NASH.

Les dépenses de 2017 sur le projet lanifibranor se répartissent en deux principales catégories : les activités liées aux études cliniques et les activités de développement incluant le développement pharmaceutique, les études précliniques de pharmacologie, pharmacocinétiques et de toxicologie chez l'animal.

Ces frais d'études ont notamment permis les avancées suivantes au cours de l'exercice 2017 :

Traitement de la NASH :

- Randomisation et suivi des premiers patients de l'étude de Phase IIb NATIVE (*NASH Trial to Validate Lanifibranor Efficacy*) chez 225 patients atteints de la NASH avec deux doses différentes de lanifibranor.
- Poursuite du déploiement de l'étude clinique NATIVE dans 14 pays en Europe, au Canada et en Australie (31 sites concernés), pour laquelle le premier patient a été recruté en février 2017.
- Les coûts correspondent à l'ouverture des premiers sites et leur approvisionnement en unités de traitement, ainsi que le suivi des premiers patients inclus dans l'étude.

Traitement de la SSc :

- Poursuite de l'étude FASST de Phase IIb qui concernera 10 pays européens et 47 centres cliniques pour une durée de 48 semaines.
- Finalisation du recrutement avec 145 patients inclus dans l'étude de Phase IIb FASST, dédiée à l'évaluation du lanifibranor pour le traitement des patients souffrant de la SSc.
- Les principales lignes de dépenses sont affectées au CRO clinique, au laboratoire centralisé, à la fabrication et à la distribution des unités de traitement, et à la soumission de l'étude à des pays supplémentaires.

Par ailleurs, le premier semestre a également permis de produire un batch clinique de prototype de 3 nouvelles formulations de lanifibranor dont la pharmacocinétique sera comparée chez des volontaires lors d'une étude clinique de Phase I qui a été mise en place. Pour ces activités de développement pharmaceutique, un nouveau lot de lanifibranor a été produit.

La conduite des études de toxicologie précliniques a été poursuivie : les études long terme chez le singe, de carcinogénicité chez le rat et la souris et le démarrage de l'étude de reprotoxicité de Phase III chez le rat.

Afin d'améliorer la connaissance des effets de lanifibranor et son mécanisme d'action, des études in vitro et chez l'animal ont été réalisées par des collaborations avec des experts reconnus dans les indications thérapeutiques. De plus, des collaborations avec des experts cliniciens, réglementaires, statisticiens, en qualité, scientifiques et d'opérations cliniques, permettent à Inventiva d'assurer la réalisation des essais en cours avec la qualité requise.

Odiparcil

Les dépenses d'études engagées sur le projet odiparcil, ont été multipliées par trois pour atteindre 2 912 K€ sur cet exercice 2017, en augmentation de 1 998 K€ par rapport à l'exercice 2016.

Les frais d'études engagés sur cet exercice sont notamment liés :

- aux activités de préparation des essais cliniques (Etude de Phase IIa iMProveS) débutées au cours du deuxième semestre 2017. Les coûts de préparation encourus concernent principalement la préparation des lots utilisés au cours de ces essais, ainsi que des frais de conseil liés à la préparation de la documentation réglementaire (en vue de l'Investigational Medicinal Product Dossier « **IMPD** ») et ;
- à la conduite d'une étude sur les bio marqueurs aux Etats-Unis débutée en mars 2017. Les coûts concernent principalement les frais du centre d'investigation du CRO et du laboratoire central. Cette étude vise notamment à développer une méthode permettant de mesurer les espèces de glycosaminoglycane dans les leucocytes. Dans ce contexte, la Société a aussi eu recours à des consultants et experts dans la rédaction de la documentation juridique nécessaire au déploiement de l'étude aux Etats Unis ; et
- recrutement du premier patient dans le cadre de l'étude de Phase IIa « iMProveS ».

YAP/TEAD

Dans une moindre mesure, la hausse des dépenses d'études s'explique également par l'augmentation des frais de recherche sur le projet YAP/TEAD, qui augmentent de 218 K€ soit 38,2 % d'augmentation par rapport à l'exercice 2016 pour atteindre un montant de 787 K€ pour l'exercice 2017.

Les frais d'études engagés sur l'exercice sont notamment liés :

- à la poursuite de la phase « hit to lead » et l'obtention de composés ayant une activité dans la bande des 100nM à la fois en transactivation et prolifération cellulaire ;
- à l'augmentation du panel de lignées cellulaires dépendantes dans le mésothéliome, le cancer NSL et d'autres cancers ; et
- à l'évaluation de nouveaux composés dans des modèles de xénogreffes.

Par ailleurs, la hausse des frais de recherche provient également de l'augmentation des charges de personnel de 518 K€ qui s'explique d'une part par le renforcement du pôle développement et, d'autre

part, par l'impact de la mise en place des plans d'attribution gratuite d'actions et des bons de souscriptions d'actions.

Ces hausses de frais d'étude et de charges de personnel sont en partie compensées par la diminution des consommables (se référer à la note 4.1.5.3 « Charges opérationnelles » à la section 4.6.2 « Comptes IFRS de l'exercice » du présent document de référence) de 423 K€ en lien avec la baisse des activités sur NSD2 et SUV39H1, et de l'activité de screening de manière générale.

4.2.4.2 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)	2017	2016
Honoraires	25	51
Charges de personnel	306	340
Autres charges opérationnelles	22	101
Total dépenses de marketing et de développement commercial	353	492

Les frais de *marketing* et de développement commercial s'élèvent à 353 K€ pour l'exercice 2017 contre 492 K€ pour l'exercice 2016, soit une diminution de 139 K€, ou 28,3%. Cette variation provient principalement de la diminution de l'effectif de l'équipe de développement commercial après le départ d'un des deux responsables en avril 2017.

4.2.4.3 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)	2017	2016
Honoraires	1 111	580
Systèmes d'informations	71	56
Charges support (dont taxes)	549	543
Charges de personnel	2 051	1 727
Amortissements et provisions	227	248
Autres frais généraux et administratifs	1 054	611
Total frais généraux et administratifs	5 062	3 764

Les frais généraux s'élèvent à 5 062 K€ pour l'exercice 2017 contre 3 764 K€ pour l'exercice 2016 soit une augmentation de 1 298 K€ ou 34,5 %. Cette variation provient principalement de l'augmentation des charges d'honoraires qui s'élèvent à 1 111 K€ pour cet exercice 2017 contre 580 K€ pour l'exercice 2016 soit une augmentation de 531 K€, ou 91,5%. Cette hausse est principalement due aux nouveaux coûts de gestion assumés par la Société suite à son introduction en bourse au premier trimestre 2017 (honoraires de conseils, audit, dépenses de communication et de relations investisseurs, etc.) ainsi qu'aux frais supplémentaires supportés dans le cadre du contrôle fiscal en cours.

4.2.5 Résultat opérationnel non courant

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

Résultat opérationnel non courant	2017	2016
(en milliers d'euros)		
Autres produits opérationnels non courants	255	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(704)	(970)
Résultat opérationnel non courant	(449)	(970)

Le résultat opérationnel non courant s'établit respectivement à (449) K€ et (970) K€ sur les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016.

Les autres charges opérationnelles non courantes comprennent les 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 dès les exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016.

Les coûts supportés durant les exercices 2017 et 2016, principalement constitués d'honoraires d'avocat, de conseil et d'audit, ont entraîné les impacts suivants sur les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2017 :

- les coûts de transaction directement attribuables à l'augmentation de capital ont été présentés en déduction de la prime d'émission pour un montant de 3 884 K€ ;
- les autres coûts de transaction qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital (mais qui sont attribuables à l'introduction en bourse) ont été passés en charges non courantes pour un montant de 668 K€ sur l'exercice 2017 comparativement à 970 K€ sur l'exercice 2016.

Les autres produits opérationnels non courants sont composés principalement de plus-values de cessions dont 228 K€ sont relatifs à la vente d'un actif immobilier le 5 mai 2017 (se référer à la note 2.1.2 « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document).

4.2.6 Résultat financier

Résultat financier (en milliers d'euros)	2017	2016
Revenus des équivalents de trésorerie	277	230
Gains de change	29	15
Autres produits financiers	2	151
Produits d'actualisation	9	127
Total produits financiers	317	523
Charge d'intérêts financiers	(5)	(8)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(3)	(2)
Pertes de change	(21)	(44)
Charges d'actualisation	(9)	(9)
Total charges financières	(39)	(63)
Résultat financier	278	460
Résultat financier hors impact de l'APA ^(a)	269	334

(6) APA décrit à la section 4.1.2 « Accord conclu avec Abbott » du présent document de référence.

Le résultat financier s'élève à 278 K€ pour l'exercice 2017 contre 460 K€ pour l'exercice 2016 soit une diminution de 182 K€, ou 39,6%. Cette variation correspond principalement à la diminution des produits d'actualisation de la créance liée à l'APA qui s'établissent à 9 K€ pour l'exercice 2017 contre 127 K€ pour l'exercice 2016 soit une diminution de 118 K€, ou 92,9%. Au 31 décembre 2017, le solde de créance est égale à zéro, les versements complémentaires par Abbott étant entièrement versés conformément à l'accord conclu dans le cadre de l'APA tel que décrit dans la note 2.1.2. « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document.

4.2.7 Impôts sur les sociétés

L'évolution du taux d'impôt effectif entre l'exercice 2016 et l'exercice 2017 s'explique principalement par la variation du montant du CIR.

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 4 321 K€ et 4 155 K€ pour les exercices 2017 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 à 1 488 K€ pour l'exercice 2017 contre 1 431 K€ euros pour l'exercice 2016

Charge d'impôt (en milliers d'euros)	2017	2016
Résultat net	(17 229)	(7 045)
Charge Impôt	8 903	5 514
Résultat avant impôt	(20 638)	(12 558)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	6 879	4 186
Intérêts non déductibles	-	-
Crédits d'impôt (dont CIR)	1 488	1 431
CVAE	-	-
Différences permanentes	1 246	(114)
Différences liées au taux d'imposition	(482)	23
Autres différences	(228)	(13)
Impôt effectivement constaté	8 903	5 514
<i>Dont : - Impôt courant</i>	5 827	(580)
<i>- Impôt différé</i>	3 075	6 094
Taux d'impôt effectif	43,14%	43,90%

Le taux d'impôt effectif s'élève à 43,14% pour l'exercice 2017 contre 43,90% pour l'exercice 2016. La variation s'explique d'une part, par l'impact des déductions des frais d'établissement d'un montant de 3 884 K€ imputés sur l'exercice 2017 en différence permanente et d'autre part par la hausse du crédit d'impôt théorique de 2 693 K€ du fait de la diminution du résultat net réalisé sur l'exercice 2017.

4.2.8 Résultat net

La perte nette s'est élevée respectivement à (17 229) K€ et (7 045) K€ pour les exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2016.

4.3 Analyse du bilan

Le tableau suivant présente les principaux postes du bilan aux 31 décembre 2016 et 2017.

(en milliers euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Immobilisations incorporelles	1 806	2 073
Immobilisations corporelles	4 516	4 958
Impôts différés actifs	253	195
Actifs disponibles à la vente	-	149
Autres actifs non courants	572	237
Actif non courant	7 147	7 611
Stocks	473	472
Clients et comptes rattachés	64	771
Créances d'impôt	4 464	3 731
Autres créances	3 168	5 231
Autres actifs courants	-	6 176
Trésorerie et équivalents de trésorerie	59 051	24 868
Actif courant	67 220	41 248
Total actif	74 367	48 860
Capitaux propres	64 009	35 723
Dettes financières à long terme	220	482
Impôts différés passifs	-	3 013
Provisions - part long terme	477	346
Provisions pour retraites	866	695
Autres passifs non courants	-	-
Passif non courant	1 563	4 536
Dettes financières à court terme	262	146
Provisions – part court terme	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 382	4 364
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Autres dettes	3 151	4 091
Passif courant	8 795	8 601
Total passif et capitaux propres	74 367	48 860

4.3.1 Actif non courant

Actif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Immobilisations incorporelles	1 806	2 073
Immobilisations corporelles	4 516	4 958
Impôts différés actifs	253	195
Actifs disponibles à la vente	-	149
Autres actifs non courants	572	237
Actif non courant	7 147	7 611

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 7 147 K€ au 31 décembre 2017 contre 7 611 K€ au 31 décembre 2016, soit une diminution de 464 K€ ou 6,1%. Cette variation provient principalement de :

- la diminution de la valeur nette des immobilisations corporelles et incorporelles due à l'amortissement annuel des immobilisations (se référer aux notes 2.4.1 et 2.4.2 de la section 4.6.2 *Comptes IFRS de l'exercice 2017*),
- l'augmentation des autres actifs non courants du fait principalement de la comptabilisation au 31 décembre 2017 d'une créance d'impôts liée au report arrière des déficits recouvrable après 5 ans pour un montant de 333 K€ ;
- la diminution des actifs disponibles à la vente suite à la levée du nantissement lié à l'emprunt de 285 K€ contracté auprès du Crédit Agricole en avril 2015 pour un montant de 149 K€.

4.3.2 Actif courant

En milliers d'euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Stocks	473	472
Clients et comptes rattachés	64	771
Créances d'impôt	4 464	3 731
Autres créances	3 168	5 231
Autres actifs courants	-	6 176
Trésorerie et équivalents de trésorerie	59 051	24 868
Actif courant	67 220	41 248

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 2017	31 décembre 2016
OPCVM et certificats de dépôt	5 046	6 180
Autres équivalents de trésorerie	36 277	14 989
Liquidités	17 728	3 699
Trésorerie et équivalents de trésorerie	59 051	24 868
Découverts bancaires	(3)	(3)
Trésorerie nette	59 048	24 864

L'actif courant s'élève à 67 220 K€ au 31 décembre 2017 contre 41 248 K€ au 31 décembre 2016, soit une augmentation de 25 972 K€ ou 63,0%. Cette augmentation provient principalement de :

- L'augmentation de la trésorerie et équivalents de trésorerie principalement liée à l'introduction en bourse réalisée en février 2017, telle que présentée en Note 2.4.7. Trésorerie et équivalents de trésorerie de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* »,
- l'augmentation des créances d'impôts telles que décrites dans la Note 2.4.6. « *Clients et autres débiteurs* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* »,

en partie compensées par :

- la diminution des autres actifs courants à la suite de l'encaissement des derniers paiements liés au regroupement d'entreprise du 27 août 2012, tel que décrit dans la Note 2.1.2. « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* »,
- la diminution des autres créances due au calendrier d'encaissement des paiements d'étape sur les projets Abbvie et BI (cf. Note 2.1.2. « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* »).

4.3.3 Capitaux propres

Capitaux propres (en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Capital	164	100
Primes d'émission	44 992	-
Résultat	(17 229)	(7 045)
Réserves	36 082	42 667
Total Capitaux propres	64 009	35 723

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 64 009 K€ au 31 décembre 2017 contre 35 723 K€ au 31 décembre 2016, soit une augmentation de 28 286 K€ ou 79,2%. Cette variation provient principalement des augmentations de capital majorées de prime d'émission qui ont eu lieu sur

l'exercice 2017 telles que décrites en Note 2.4.8 « *Capitaux propres* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* ».

4.3.4 Passif non courant

Passif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Dettes financières à long terme	220	482
Impôts différés passifs	-	3 013
Provisions - part long terme	477	346
Provisions pour retraites	866	695
Passif non courant	1 563	4 536

Le passif non courant s'élève à 1 563 K€ au 31 décembre 2017 contre 4 536 K€ au 31 décembre 2016 soit une diminution de 2 973 K€ ou 65,5%.

Cette évolution s'explique principalement par les variations significatives des impôts différés correspondant à la réduction de la différence temporaire liée au traitement IFRS de l'APA conclu le 27 août 2012 (se référer à la note 2.1.2. « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* »)

Au 31 décembre 2017, la Société a comptabilisé une provision de 477 K€ lié au contrôle fiscal en cours (se référer à la section 4.1.4 « *Crédit Impôt Recherche* » du présent document de référence.

4.3.5 Passif courant

Passif courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Dettes financières à court terme	262	146
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 382	4 364
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Autres dettes	3 151	4 091
Passif courant	8 795	8 601

Le passif courant de la Société s'élève à 8 795 K€ au 31 décembre 2017 contre 8 601 K€ au 31 décembre 2016, soit une augmentation de 194 K€ ou 2,3%. Cette variation est principalement liée à la diminution de 919 K€ de la créance relative au Master Research Services Agreement (« **MRSA** ») conclu avec AbbVie.

4.4 Trésorerie et Capitaux

Le présent chapitre est consacré à la présentation des informations concernant les capitaux propres, les liquidités et les sources de financement de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017.

4.4.1 Trésorerie

Au 31 décembre 2017, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 59 051 K€ contre 24 868 K€ au 31 décembre 2016. Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, le montant de la trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2017 augmenté du produit net de l'augmentation de capital devrait permettre à la Société de financer ses activités sur la base des programmes déjà engagés jusqu'à mi-2020. Les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont essentiellement placées dans des OPCVM monétaires et des comptes à terme mobilisables rapidement en cas de besoin de liquidités.

Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de R&D.

Après déduction des dettes financières, la Société est en situation de trésorerie nette. Les emprunts sont présentés en section 4.4.3 ci-après.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(59 051)	(24 868)
Passif financier courant	147	146
Endettement financier courant (A)	147	146
Passif financier non courant	335	482
Endettement financier non courant (B)	335	482
Endettement financier (A) + (B)	482	628
Endettement financier net	(58 569)	(24 240)

L'augmentation de la trésorerie et équivalents de trésorerie est principalement liée à l'introduction en bourse réalisée en février 2017, telle que présentée en note 2.4.7. « Trésorerie et équivalents de trésorerie » de la section 4.6.2 « Comptes IFRS de l'exercice 2017 ».

A l'exception des comptes à terme nantis comptabilisés dans les actifs financiers non courants pour un montant total de 237 K€ au 31 décembre 2017, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de sa trésorerie.

4.4.2 Apports en capital

Au 31 décembre 2017, le capital social s'élevait à 164 445 euros, en augmentation de 64 145 euros comparativement au 31 décembre 2016. Cette augmentation est liée à :

- l'émission de 5 706 577 actions ordinaires dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext le 16 mars 2017, pour un montant nominal de 57 066 euros,
- l'exercice de BSPCE par les salariés de la Société et de BSA par la société ISLS Consulting sur la période du 20 au 27 mars 2017, donnant lieu à l'émission de 707 900 actions, soit une augmentation de capital de 7 079 euros.

Les augmentations de capital de la Société ont été sa principale source de financement sur l'exercice 2017. Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a porté le montant total de l'offre à 48,5 millions d'euros, incluant les montants levés au titre de l'exercice des clauses d'extension et de surallocation. Les frais liés à ces opérations, se sont élevés à 6,2 millions d'euros dont 3,9 millions d'euros ont été comptabilisés en déduction de la prime d'émission, et 2,3 millions d'euros ont été comptabilisés en charges non courantes dont 0,7 millions d'euros au titre de l'exercice 2017 et 1,6 millions d'euros au titre des exercices antérieurs.

L'augmentation de capital consécutive aux émissions d'actions dans le cadre de l'introduction en bourse et l'exercice des BSPCE a été constatée par le Conseil d'administration le 18 avril 2017.

Le montant net levé, diminué des commissions bancaires (2,6 millions d'euros) a été reçu respectivement le 16 février puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation).

Net de l'ensemble des frais d'émissions⁷⁵ et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSA et BSPCE, la Société a reçu un montant net de 42,8 millions d'euros sur 2017. L'impact cash de ces opérations sur le flux de trésorerie de l'exercice 2017 s'élève à 45,1 millions d'euros.

4.4.3 Financement par emprunt bancaire

Analyse de l'endettement financier (en milliers d'euros)	Crédit Agricole 2015	Emprunt CIC 2015	Emprunt SG 2015	Autres*	Total

⁷⁵ Commissions bancaires, et autres frais d'émission encourus pendant l'exercice 2017 et antérieurement

Endettement financier au 31 décembre 2016	192	123	192	121	628
+ Encaissements	-	-	-	-	-
- Remboursements	57	35	50	3	146
Endettement financier au 31 décembre 2017	135	88	141	118	482

* La Société a reçu en février 2016 une avance remboursable de la COFACE d'un montant de 115 K€, sous la forme d'un contrat d'assurance prospection pour son développement à l'étranger.

Les dettes financières totales s'élèvent respectivement à 628 K€ et à 482 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017.

La Société a conclu trois emprunts distincts :

- 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. Les fonds obtenus ont été investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, des titres financiers (OPCVM) avaient été remis en nantissement pour un montant de 150 K€. Le nantissement de ces titres financiers (OPCVM) a été levé en 2017.
- 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 24 septembre 2015 auprès de la Société Générale. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 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.

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2017 est le suivant :

31 décembre 2017 (en milliers d'euros)	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	144	220	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	118	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
Total dettes financières	262	220	-	-

Au 31 décembre 2017, la Société a résilié toutes ses lignes de crédit auprès de la Société Générale et du Crédit Agricole. Les nantissements correspondants ont été levés au cours de l'exercice 2017.

4.4.4 Financement par le CIR

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits à la section 4.1.3 « *Crédit d'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 2017 et 31 décembre 2016 est le suivant :

(en milliers d'euros)	2017	2016
Impact résultat du CIR	4 321	4 155
Impact trésorerie du CIR ^(a)	3 687	3 121

^(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.

4.4.5 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 en 2012, sous réserve du respect de certains critères. 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 la note 2.1.2 « *Faits marquants* » figurant en section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document de référence sont présentés dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Impacts trésorerie						
Encaissement lors du regroupement d'entreprises	14 511	-	-	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426	6 185
Total des impacts trésorerie*	20 654	20 022	19 897	20 229	17 426	6 185

*Les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 104,4 M€ au 31 décembre 2017) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012

4.4.6 Analyse des flux de trésorerie

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016 :

FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)	2017	2016
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(17 002)	(14 861)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	6 171	17 203
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	45 014	(71)
Variation de la trésorerie	34 183	2 271

Au cours des exercices 2016 et 2017, 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 17,0 millions d'euros et 14,9 millions d'euros pour les exercices 2017 et 2016. Ils sont principalement dus aux frais de recherche, qui s'élèvent à 26,7 millions d'euros et 22,1 millions d'euros pour les exercices 2017 et 2016.
- 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 0,4 million d'euros et 0,2 millions d'euros pour les exercices 2017 et 2016 respectivement.
- Remboursements d'emprunt : les flux de trésorerie liés aux remboursements d'emprunt bancaires et aux concours bancaires courants, nets des flux d'émission, s'élèvent à 146 K€ pour l'exercice 2017 contre 71 K€ pour l'exercice 2016.

La Société a bénéficié principalement des sources de financement suivantes :

- Les augmentations de capital ayant un impact cash de 45,1 millions d'euros sur l'exercice 2017 principalement liés l'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext lors du premier semestre 2017, décrite dans la note 2.1.2 « *Faits marquants* » des annexes des états financiers.
- Les versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA décrits dans la note 2.1.2 « *Faits marquants* » des annexes des états financiers : ces versements ont généré des flux de trésorerie de 6,2 millions d'euros et de 17,4 millions d'euros au cours des exercices 2017 et 2016 respectivement.
- Les remboursements de CIR qui s'élèvent respectivement à 3,7 millions d'euros et 3,1 millions d'euros pour les exercices 2017 et 2016. Ils correspondent pour chaque période au montant de CIR constaté en résultat durant la période précédente.

4.4.6.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

(en milliers d'euros)	2017	2016
Résultat Net	(17 229)	(7 045)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie		
ou non liés à l'activité :		
Amortissements et provisions	1 422	1 648
Impôts différés et impôts courants	(7 872)	(9 808)
Plus-values / moins-values de cession	(233)	(10)
Coût de l'endettement financier net	6	7
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation	-	-
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 ^(a)	(9)	(127)
Charge IFRS 2	684	39
Marge brute d'autofinancement	(23 232)	(15 295)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :		
Créances	1 823	(2 864)
Dettes d'exploitation et diverses	1 186	925
Stocks	(1)	9
Impôt versé	3 687	3 121
Intérêts financiers versés	(5)	(7)
Autres	(460)	(749)
Flux nets de trésorerie consommés par l'activité	(17 002)	(14 861)

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 17 002 K€ pour l'exercice 2017 contre 14 861 K€ pour l'exercice 2016, soit une augmentation de 2 141 K€ euros ou 14,4%.

Cette hausse de besoin de trésorerie s'explique principalement par les effets cumulés suivants :

- la baisse de la marge brute d'autofinancement sur 2017 de 7 937 K€ qui s'explique par la hausse de 4 588 K€ des frais de recherche, en lien avec les activités de développement clinique pour le lanifibranor et l'odiparcil et de la baisse de 2 925 K€ du produit des activités ordinaires sur l'exercice ;
- la variation des créances d'exploitation et des autres créances de 4 687 K€ par rapport à l'exercice 2016.

4.4.6.2 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 dans Note 2.1.2 « *Faits marquants* » des Comptes IFRS de l'exercice 2017 figurant en section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document de référence.

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sur les exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017 sont les suivants :

en milliers d'euros	2017	2016
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(428)	(228)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	265	17
Variation des dettes sur immobilisations	-	(10)
Encaissement lié à l'APA	6 185	17 426
Augmentation des autres actifs financiers non courants	148	(2)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	6 171	17 203

Exercice 2017

En 2017, les flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement sont positifs et s'élèvent à 6 171 K€. Ils se composent essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA de 6 185 K€ et dans une moindre mesure, et la cession d'un actif immobilier ayant entraîné un versement de 255 K€;
- des décaissements liés aux investissements en immobilisations corporelles pour un montant de 428 K€ (voir Investissements des trois derniers exercices ci-après).

Exercice 2016

En 2016, les flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement sont positifs et s'élèvent à 17 203 K€. Ils se composent essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 17 426 K€ ;
- des décaissements liés aux investissements en immobilisations corporelles pour un montant de 228 K€ (voir Investissements des trois derniers exercices ci-après).

Investissements des trois derniers exercices

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2017	Exercice clos le 31 décembre 2016	Exercice clos le 31 décembre 2015
Immobilisations incorporelles	108	26	413
Immobilisations corporelles	320	202	556

TOTAL	428	228	969
--------------	------------	------------	------------

Toutes les dépenses de R&D clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux investissements au cours des trois derniers exercices correspondent à l'acquisition des immobilisations corporelles et incorporelles suivantes :

- au cours de l'exercice 2017, essentiellement l'acquisition de matériel de recherche, des applications scientifiques et des composants pour la chimiothèque pour un montant de 428 K€ et l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires,
- au cours de l'exercice 2016, essentiellement à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 139 K€, au renouvellement de 40 ordinateurs portables devenus obsolètes pour un montant de 75 K€,
- au cours de l'exercice 2015, essentiellement à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 381 K€ et à l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires pour un montant de 358 K€.

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} janvier 2018 et la Société n'a pris aucun engagement ferme d'investissements futurs significatifs.

4.4.6.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

En milliers d'euros	2017	2016
Augmentation de capital	45 160	-
Emission d'emprunts		118
Remboursement d'emprunts	(146)	(188)
Autres variations		-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	45 014	(70)

Exercice 2017

En 2017, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement sont positifs et s'élèvent à 45 015 K€. Cette ressource de trésorerie provient principalement de l'introduction en bourse avec l'émission de 5 706 577 actions ordinaires qui a permis une levée de fonds de 48 506 K€. Net de l'ensemble de frais d'émissions et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSA et BSPCE, la Société a donc reçu un montant net de 42,8 millions d'euros. L'impact cash de ces opérations sur le tableau de flux de trésorerie de la période s'élève à 45 160 K€ (cf. Note 2.1.2 « *Faits marquants* » de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document).

Exercice 2016

En 2016, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement sont négatifs et s'élèvent à (71) K€. Ces flux résultent principalement des remboursements suivants les échéanciers contractuels des emprunts bancaires, partiellement compensés par l'obtention en février 2016 d'une avance de la

COFACE (se référer à la section 4.4.3 *Financement par emprunt bancaire* du présent document de référence).

4.4.6.4 Sources de financement attendues

La trésorerie nette et équivalents de trésorerie s'élève à 59 051 K€ au 31 décembre 2017. Après déduction des emprunts bancaires la trésorerie nette s'élève à 59 048 K€.

La Société a prévu les entrées de trésorerie suivantes dans le cadre de son activité à venir :

- Les versements trimestriels et paiements d'étape prévus dans le cadre de l'Accord BI (se référer à la section 1.3.3 du présent document de référence)
- le versement par AbbVie d'honoraires de base en contrepartie de prestations de service de la Société dont les spécifications doivent être arrêtées dans des demandes de prestation ad hoc, en application du partenariat AbbVie prolongé jusqu'au 27 août 2018 (se référer à la section 1.3.2 du présent document de référence)
- les versements au titre du CIR ;
- le financement des investissements par le recours à des emprunts bancaires pour un montant marginal ; et
- les contrats de mise à disposition conclus en 2015 et 2016 décrits en Note 2.6.3 de la section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* ».

La trésorerie nette au 31 décembre 2017, qui constitue la principale source de financement de la Société, et les entrées de trésorerie attendues de son activité, devraient permettre à la Société de financer l'ensemble de ses besoins de trésorerie jusqu'à mi-2019.

Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, le montant de trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2017 augmenté du produit net de l'augmentation de capital devrait permettre à la Société de financer ses activités sur la base des programmes déjà engagés jusqu'à mi-2020.

4.5 Evènements récents

Le 12 avril 2018, Inventiva a annoncé le lancement d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, dont le règlement-livraison devrait intervenir le 17 avril 2018.

Se référer aux faits marquants 2018 du présent document de référence et à la note 2.6.5 « *Evènements postérieurs à la clôture* » présentés en section 4.6.2 « *Comptes IFRS de l'exercice 2017* » du présent document de référence.

4.6 Comptes IFRS

4.6.1. Incorporations par référence des comptes IFRS 2016 et 2015

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 ;
- les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2016 établis selon le référentiel IFRS ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement aux sections 20.1.2 « Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2016 établis selon le référentiel comptable IFRS » et 20.4 « Vérification des informations financières historiques annuelles » du document de référence enregistré par l'AMF le 26 avril 2017 sous le numéro R.17-025 ;

4.6.2. Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2017 établis selon le référentiel comptable IFRS

1. Etats financiers

1.1. Bilan

En euros	Notes	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Immobilisations incorporelles	2.4.1	1 806 087	2 073 300
Immobilisations corporelles	2.4.2	4 516 171	4 957 547
Impôts différés actifs	2.4.10	252 683	194 604
Actifs disponibles à la vente	2.4.3	-	149 001
Autres actifs non courants	2.4.4	571 954	236 823
Actif non courant		7 146 895	7 611 276
Stocks	2.4.5	473 129	471 879
Clients et comptes rattachés	2.4.6	64 223	771 131
Créances d'impôt	2.4.6	4 463 539	3 730 753
Autres créances	2.4.6	3 167 992	5 231 385
Autres actifs courants	2.4.6	-	6 175 777
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2.4.7	59 051 220	24 867 573
Actif courant		67 220 103	41 248 498
Total actif		74 366 998	48 859 774
Capitaux propres	2.4.8	64 008 899	35 722 690
Dettes financières à long terme	2.4.9	219 933	481 858
Impôts différés passifs	2.4.10	-	3 012 580
Provisions - part long terme	2.4.11	477 494	346 408
Provisions pour retraites	2.4.12	865 994	695 015
Autres passifs non courants		-	-
Passif non courant		1 563 420	4 535 861
Dettes financières à court terme	2.4.9	262 133	145 746
Provisions – part court terme		-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2.4.13	5 381 691	4 364 428
Passifs d'impôts exigibles		-	-
Autres dettes	2.4.14	3 150 855	4 091 049
Passif courant		8 794 679	8 601 223
Total passif et capitaux propres		74 366 998	48 859 774

1.2. Compte de résultat

En euros	Notes	2017	2016
Produit des activités ordinaires	2.5.1	6 520 816	9 445 644
Autres produits opérationnels courants	2.5.1	5 161 021	4 905 974
Frais de recherche	2.5.2	(26 733 042)	(22 144 686)
Marketing – Développement commercial	2.5.2	(352 900)	(491 580)
Frais généraux et administratifs	2.5.2	(5 062 411)	(3 764 219)
Résultat opérationnel courant		(20 466 516)	(12 048 866)
Autres produits opérationnels non courants	2.1.2	255 000	-
Autres charges opérationnelles non courantes	2.1.2	(704 463)	(970 039)
Résultat opérationnel		(20 915 979)	(13 018 905)
Produits financiers	2.5.4	316 832	522 895
Charges financières	2.5.4	(38 553)	(62 665)
Résultat financier		278 279	460 230
Produit d'impôt	2.5.5	3 408 614	5 513 631
Résultat Net		(17 229 085)	(7 045 045)
Résultat net par action :			
- de base	2.4.8	(1,11)	(0,70)
- dilué	2.4.8	(1,09)	(0,70)

1.3. Etat du résultat global

En euros	2017	2016
Résultat Net	(17 229 085)	(7 045 045)
Variation de juste valeur	1 209	3 603
Effet d'impôt sur les éléments recyclables en résultat	(339)	(1 201)
Ecart actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	15 298	(60 148)
Effet d'impôt sur les éléments non recyclables en résultat	(4 283)	16 842
Résultat global	(17 217 200)	(7 085 950)

1.4. Tableau de variation des capitaux propres

En euros	Capital	Primes d'émission	Résultat	Réserves	Capitaux propres
1^{er} janvier 2017	100 300	-	(7 045 045)	42 667 436	35 722 690
Emission d'actions ordinaires	57 066	48 448 839	-	-	48 505 905
Coûts de transaction	-	(3 884 458)	-	-	(3 884 458)
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	7 045 045	(7 045 045)	-
Résultat de la période	-	-	(17 229 085)	-	(17 229 085)
Exercice BSA BSPCE	7 079	427 434	-	-	434 513
Prime de souscription des BSA (Plan 2017)	-	-	-	104 130	104 130
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	11 015	11 015
Charge IFRS 2	-	-	-	683 606	683 606
Variation de juste valeur nette d'impôt différé	-	-	-	870	870
Reclassement résultat N-1	-	-	-	(43 443)	(43 443)
Titres d'autocontrôle	-	-	-	(296 845)	(296 845)
31 décembre 2017	164 445	44 991 815	(17 229 085)	36 081 725	64 008 899

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

1.5. Tableau des flux de trésorerie

En euros	2017	2016
Résultat Net	(17 229 085)	(7 045 045)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements et provisions	1 422 268	1 648 224
Impôts différés et impôts courants	(7 872 153)	(9 807 597)
Plus-values / moins-values de cession	(233 386)	(9 894)
Coût de l'endettement financier net	5 834	7 038
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation	-	458
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 ^(a)	(9 423)	(126 609)
Charge IFRS 2	683 606	38 809
Marge brute d'autofinancement	(23 232 339)	(15 294 616)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :		
Créances	1 823 166	(2 864 117)
Dettes d'exploitation et diverses	1 186 199	924 631
Stocks	(1 250)	8 557
Impôt versé	3 687 310	3 121 171
Intérêts financiers versés	(5 316)	(7 038)

Autres	(459 820)	(749 169)
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(17 002 052)	(14 860 581)
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(428 029)	(227 937)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	265 098	17 304
Variation des dettes sur immobilisations		(10 250)
Encaissement différé lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 ^(a)	6 185 200	17 426 200
Variation nette des autres actifs financiers non courants	148 291	(2 094)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	6 171 191	17 203 223
Augmentation de capital	45 160 090	-
Dividendes versés	-	-
Emission d'emprunts	-	117 556
Remboursement d'emprunts	(145 583)	(188 416)
Autres variations		-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	45 014 507	(70 860)
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	34 183 647	2 271 782
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	24 867 573	22 595 791
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	59 051 220	24 867 573
(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie	34 183 647	2 271 782

^(a) Les impacts du regroupement d'entreprises sur le tableau de flux de trésorerie sont présentés en Note 2.1.2

2. Annexes aux états financiers

2.1. Informations relatives à la Société

2.1.1. Informations relatives à la Société

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

Son produit phare, Lanifibranor, est un candidat médicament qui dispose d'un mécanisme d'action unique passant par l'activation de l'ensemble des PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes) alpha, gamma et delta qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle du processus fibrotique. Son action anti-fibrotique permet notamment de cibler deux indications à fort besoin médical : la NASH, une pathologie sévère du foie en fort développement et qui touche déjà aux États-Unis plus de 30 millions de personnes, et la sclérodémie systémique, une maladie dont le taux de mortalité est très élevé et sans aucun traitement approuvé à ce jour.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec Odiparcil, un candidat médicament pour le traitement de trois formes de mucopolysaccharidoses (MPS I ou syndromes de Hurler/Scheie, MPS II ou syndrome de Hunter et MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy) ainsi qu'un portefeuille de projets dans le domaine de l'oncologie.

Inventiva s'est entourée de partenaires de renom dans le secteur de la recherche tels que l'Institut Curie et deux partenariats stratégiques ont également été mis en place avec AbbVie et Boehringer Ingelheim.

Inventiva bénéficie d'installations de R&D de pointe achetées au groupe pharmaceutique international Abbott regroupant, près de Dijon, une chimiothèque de plus de 240 000 molécules et des plateformes en biologie, chimie, ADME et pharmacologie.

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.).

Inventiva est cotée sur le marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017.

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 de l'exercice 2012, un *badwill* de 102,5 millions d'euros a été comptabilisé en produit opérationnel. La « désactualisation » de la créance est comptabilisée en produit financier. Par ailleurs, la comptabilisation du *badwill* en 2012 a créé une différence par rapport à sa prise en compte fiscale, matérialisée par un impôt différé passif de 28,7 m€ en 2012, cet impôt différé passif diminue progressivement sur les périodes présentées.

Les principaux impacts dans le temps du regroupement d'entreprises sur le compte de résultat et sur le tableau de flux de trésorerie ont été synthétisés ci-dessous.

En milliers d'euros	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Impacts Résultat						
Badwill	102 535	-	-	-	-	-
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305	127	9
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619	6 072	3 027
Total des impacts résultat	74 134	7 187	6 940	6 924	6 199	3 036
Impacts trésorerie						
Encaissement lors du regroupement d'entreprises	14 511	-	-	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229	17 426	6 185
Total des impacts trésorerie	20 654	20 022	19 897	20 229	17 426	6 185

**Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 104,4 M€ au 31 décembre 2017) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012*

Introduction en bourse

En février 2017 Inventiva a réalisé avec succès son introduction en bourse sur Euronext Paris dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert (« OPO ») et d'un Placement Global. Le nombre total d'actions Inventiva offertes dans le cadre de son introduction en bourse s'élève à 5 706 577 actions ordinaires, représentant 36% du capital social, permettant à la Société de lever environ 48,5 M€ par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 357 122 actions, et exercice partiel de la clause de surallocation, à hauteur de 55 357 actions.

Le montant net des commissions bancaires (2,6 M€) a été reçu pour partie le 16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation).

Le prix définitif de l'OPO a été établi à 8,50 euros par action, portant la capitalisation boursière de la Société à environ 133,3 millions d'euros.

Le début des négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris est intervenu le 15 février 2017.

Dans le cadre de cette introduction en bourse, la Société a supporté sur l'exercice 2017, des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, à hauteur de 3 995 528 euros.

Avant l'exercice 2017, la Société avait commencé à supporter des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital pour un montant de 2 162 407 euros. Une partie de ces frais avait été différée et portée à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances pour un montant de 557 138 euros. Ces coûts ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée.

Ces coûts de transaction ont entraîné les impacts suivants sur les états financiers de l'exercice 2017 :

- les coûts de transaction directement attribuables à l'augmentation de capital ont été présentés en

déduction de la prime d'émission pour un montant de 3 884 458 euros.

- les autres coûts de transaction qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital (mais qui sont attribuables à l'introduction en bourse) ont été passés en charges non courantes pour un montant de 668 209 euros.

Les montants ci-dessus comprennent les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, qui ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre le nombre d'actions émises dans le cadre de l'augmentation de capital par rapport au nombre d'actions existantes avant l'opération.

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 plusieurs programmes de recherche dont les deux principaux sont : le projet ROR γ 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 ROR γ 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 ROR γ .

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 sur l'exercice 2016 car leur fait générateur, qui est l'atteinte de résultats scientifiques précis prévus au contrat, était avéré au 31 décembre 2016.

En septembre 2017, Inventiva et AbbVie ont annoncé qu'Abbv-553, un antagoniste sélectif puissant de ROR- γ par voie orale qui faisait l'objet d'un essai clinique de Phase I dans le traitement du psoriasis modéré à sévère et avait donné lieu à plusieurs paiements d'étapes à Inventiva, a été arrêté. Une nouvelle collaboration visant à découvrir et développer de nouveaux antagonistes oraux de ROR- γ a ainsi été mise en place. À ce titre, Inventiva pourra recevoir une rémunération pour des prestations de recherche d'un montant non divulgué et des paiements d'étapes si un nouveau candidat était identifié. Inventiva sera aussi éligible à recevoir des paiements d'étapes au cours du développement clinique et de la commercialisation ainsi qu'à des redevances sur les ventes. Au titre de cette collaboration, Inventiva a perçu un chiffre d'affaires de 421 milliers d'euros correspondant à des revenus liés au financement des dépenses de R&D du programme.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie en 2017 par rapport à 2016 est en diminution, aucune rémunération liée à un jalon scientifique n'a été perçue en 2017. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 37,0% et 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2017 et 2016.

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.

Sur l'exercice 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.

Boehringer Ingelheim a exercé au mois de septembre 2017 son option pour développer conjointement de nouveaux traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible et les données générées au cours du programme confirment un potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a également déclenché le versement d'un premier paiement d'étape de 2 500 000 euros à Inventiva. Ce paiement d'étape a été reconnu en chiffre d'affaires sur l'exercice 2017 car son fait générateur était avéré au 31 décembre 2017.

Sur l'exercice 2017, le chiffre d'affaires de 3 308 325 euros réalisé avec BI comprend les montants suivants:

- Paiement initial : 166 667 euros de revenus ont été reconnus au titre de la part de la recherche des phases 1 et 2 réalisées sur la période allant du mois de janvier à avril 2017.
- Rémunération des ETP : 641 658 euros de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.
- Paiement d'étape : l'exercice de l'option faisant suite à la validation d'une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose a déclenché le versement d'un paiement de 2,5 millions d'euros sur le second semestre 2017.

Le *Research Collaboration and Licence Agreement* avec BI représente respectivement 50,7% et 10,6% du chiffre d'affaires de la société pour les exercices 2017 et 2016.

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus des Partenariats AbbVie et BI et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société.

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 sur la taxe sur les salaires et sur le CIR est en cours.

La description des contrôles et de leur incidence sur les comptes est disponible en Note 2.4.11. *Provisions*.

Autres faits marquants sur 2017

Lanifibranor (anciennement IVA 337)

Obtention de la dénomination commune internationale (DCI) « lanifibranor » pour IVA337, premier agoniste panPPAR α , δ et γ de nouvelle génération recevant le suffixe fibranor

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a attribué la dénomination commune internationale (DCI ou dénomination générique) « lanifibranor » à IVA337, le candidat-médicament le plus avancé d'Inventiva, actuellement en phase IIb de développement dans la sclérodémie systémique (SSc) et dans la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Lanifibranor est le premier agoniste pan-PPAR α , δ et γ de nouvelle génération à obtenir le suffixe « fibranor ».

Résultats positifs de l'étude de toxicité de 12 mois chez le primate avec lanifibranor : aucun signe clinique indésirable dont ceux habituellement liés aux PPAR γ n'ont été observés

En mai, Inventiva a annoncé les résultats d'une étude toxicologique de 12 mois menée avec lanifibranor chez des primates non humains. Au cours de la période de traitement et quelle que soit la dose, aucun des signes cliniques indésirables dont ceux habituellement liés aux PPAR γ n'a été observé. Inventiva mène également actuellement deux études de carcinogénicité de 24 mois chez des rongeurs dont elle a annoncé les premiers résultats chez le rat en mars 2018, et lorsque ces études seront terminées, Inventiva disposera alors mi-2018 du dossier toxicologique requis pour initier les études de phase III et demander les autorisations de mise sur le marché.

Pour le traitement de la NASH (Stéatohépatite non-alcoolique)

Étude Native de phase IIb pour le traitement de la NASH en cours en Europe, au Canada et en Australie

Lancée en février 2017, l'étude de Phase IIb NATIVE (NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy) est un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, mené chez des patients souffrant de la NASH. L'étude visera notamment à démontrer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de lanifibranor (800 et 1 200 mg/jour) sur une durée de 24 semaines. Le recrutement progresse, mais est en retard par rapport au calendrier initial suite à une concurrence accrue pour le recrutement de patients dans les sites cliniques. En conséquence, Inventiva prévoit l'ouverture de nouveaux sites dans les pays où l'étude est actuellement en cours (Europe, Australie et Canada). Les résultats de l'étude sont désormais attendus pour le début de l'année 2019, au lieu de mi-2018 précédemment.

Présentation de données étayant le potentiel de lanifibranor comme traitement de la NASH, à l'occasion de l'International Liver Congress, le congrès annuel de l'European Association for the Study of the Liver (EASL)

Les travaux précliniques sur lanifibranor ont été présentés sous la forme d'un poster lors de l'International Liver CongressTM, qui s'est tenu en avril à Amsterdam. Les données démontrent que lanifibranor bloque le développement de la NASH par la normalisation de plusieurs paramètres métaboliques comme l'insulino-résistance, l'induction du catabolisme des acides gras par la b-oxydation et l'inhibition de l'inflammasome connu pour déclencher l'inflammation hépatique et la

fibrose. De plus lanifibranor induit une forte réversion de la fibrose hépatique existante, grâce notamment à sa composante PPAR γ .

Les données précliniques étayant le potentiel thérapeutique de lanifibranor dans le traitement de la NASH ont été publiées dans l'édition du 19 juin 2017 de la revue *Hepatology Communications*. Des présentations sur le programme d'Inventiva dans la NASH ont également été tenues lors du Paris NASH Symposium en juillet dernier et d'autres seront programmées à l'occasion du NASH Summit Europe à Francfort, au mois d'octobre 2017.

Pour le traitement de la SS (Sclérodémie Systémique)

Recrutement est conforme au calendrier pour l'étude de Phase IIb FAAST avec lanifibranor dans la sclérodémie systémique

L'étude de Phase IIb FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) avec lanifibranor dans le traitement de la sclérodémie systémique (SSc) compte désormais plus les 145 patients randomisés nécessaires à la conduite de l'étude. Le recrutement s'est opéré dans 47 centres cliniques répartis sur 10 pays. Les premiers résultats de l'étude sont attendus, comme prévu, au premier semestre 2019. L'étude FASST mesure l'évolution du score de Rodnan modifié sur 48 semaines avec deux doses de lanifibranor contre placebo.

Le DSMB recommande que l'étude se poursuive sans aucun changement. Les principaux résultats sont attendus début 2019.

Odiparcil (anciennement IVA 336)

Recrutement du premier patient dans l'étude de Phase IIa iMProveS relative à odiparcil pour les patients atteints de MPS VI, prévu avant la fin 2017.

L'étude clinique iMProveS sera une étude d'une durée de 26 semaines destinée à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'odiparcil chez 24 patients adultes atteints de MPS VI. Elle sera conduite dans deux centres cliniques européens. En cas de résultats positifs, Inventiva prévoit la réalisation d'une étude pivot de Phase III avec odiparcil dans la MPS VI.

Démarrage aux États-Unis de l'étude de biomarqueurs pour odiparcil.

En marge du programme clinique avec odiparcil, Inventiva réalise une étude non interventionnelle au Children's Hospital and Research Center d'Oakland (États-Unis) sous la supervision du Professeur Paul Hartz. L'objectif de cette étude est de déterminer si la mesure de l'accumulation de GAG (glycosaminoglycans) dans les leucocytes est un marqueur biologique d'efficacité potentiel. Elle devrait s'achever en septembre et les résultats devraient être publiés avant la fin de l'année en cours.

Renforcement des droits de propriété intellectuelle d'odiparcil aux États-Unis.

En février 2017, un brevet a été délivré aux États-Unis, protégeant l'utilisation d'odiparcil dans le traitement de la MPS VI. Après la délivrance de ce même brevet dans 30 pays européens, l'exclusivité d'exploitation d'odiparcil sur tous ses marchés clés est ainsi assurée pour Inventiva jusqu'en octobre 2034. Inventiva a par ailleurs déposé plusieurs demandes de brevets divisionnaires en Europe et aux États-Unis afin de protéger l'utilisation d'odiparcil dans le traitement d'autres formes de mucopolysaccharidoses (MPS). Ces demandes de brevets ont été approuvées en Europe et sont actuellement examinées aux États-Unis.

Inclusion du premier patient

Inventiva annonce l'inclusion du premier patient dans son étude de phase IIa (iMProveS) menée avec odiparcil dans le traitement de la MPS-VI. L'inclusion de 24 patients est prévue, répartis dans deux centres cliniques. Les résultats de cette étude sont attendus pour le premier trimestre 2019.

YAP-TEAD

En 2017, le principal programme en oncologie de la Société, ciblant les facteurs de transcription YAP et TEAD en aval de la voie de signalisation Hippo, est passé au stade d'optimisation de lead et un deuxième brevet a été déposé pour étendre davantage la protection des composés développés par Inventiva. Le programme devrait démarrer son développement préclinique en 2019 en vue de sa première étude clinique Phase I/II.

Contrat de liquidité

Le 22 février 2017 suite à l'entrée d'Inventiva sur le marché côté d'Euronext, la Société a conclu un contrat de liquidité avec un prestataire de service d'investissement (PSI). Les dispositions de ce contrat de liquidité sont conformes à la décision du 21 mars 2011 de l'AMF liée à l'actualisation des pratiques de marché relative au contrat de liquidité. Dans le cadre de ce contrat le PSI a ainsi l'autorisation d'acheter et de revendre, sans ingérence d'Inventiva, des actions propres de la Société afin de garantir leur liquidité sur le marché Euronext pendant les 3 prochaines années.

Au 31 décembre 2017, les actions propres acquises par Inventiva via son PSI, ainsi que les gains, ou pertes résultants des opérations d'achat, de vente, d'émission ou d'annulation de titres pendant le l'exercice 2017 ont été présentés en déduction des capitaux propres. En conséquence, ces opérations n'ont eu aucun impact sur le résultat de la Société.

Nouveaux plans d'attribution de BSA et d'AGA

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 82 300 actions gratuites (les « AGA 2017-1 »), dont 2400 ont été annulées depuis l'attribution ;
- 60 000 actions gratuites (les « AGA 2017-2 »).

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1,
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2,
- Une période de conservation d'un an,
- Une condition de présence,
- Aucune condition de performance.

La juste valeur des AGA d'Inventiva correspond au cours de l'action Inventiva, diminuée d'une décote d'incessibilité. A la date d'attribution, la juste valeur de chaque AGA a été estimée à 7,04€.

Le 29 mai 2017, le Conseil d'Administration de la Société a attribué 195 000 BSA (les « BSA 2017 ») à des membres du Conseil d'Administration. Les BSA 2017 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.

Au 29 mai 2017, la juste valeur des BSA a été estimée à partir du modèle de Black & Scholes avec les hypothèses suivantes :

- Valeur du sous-jacent au 29 Mai 2017 ;
- Volatilité observée sur deux échantillons de sociétés cotées comparables ;
- Durée de vie économique (milieu de la période d'exercice).

A la date d'attribution, la juste valeur de chaque BSA a été estimée à 2,47€.

Les BSA 2017 sont exerçables au plus tard le 29 mai 2027 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 6,675 euros. Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les mouvements des BSA et Actions gratuites attribués ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur des actions sont décrits en Note 2.4.8. *Capitaux propres*.

Cession d'un actif immobilier

La Société a cédé un actif immobilier au cours du premier semestre 2017. Le contrôle (via un contrat de viager immobilier) de cette maison à usage d'habitation avait été transféré à la Société dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement (tel que décrit ci-avant) conclu le 27 Août 2012. La cession à un tiers intervenue le 5 mai 2017 a entraîné la constatation d'une plus-value de cession d'un montant de 228 447 euros. Le produit de cession et l'impact de la sortie d'actif ont été présentés en résultat non courant.

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 2017 et 2016. Ils ont été arrêtés par le Conseil d'Administration de la Société en date du 6 mars 2018.

Ces comptes constituent un jeu d'états financiers supplémentaire par rapport aux comptes sociaux statutaires de la Société qui sont établis selon les principes comptables français.

Le référentiel IFRS est disponible sur le site Internet de la Commission Européenne (http://ec.europa.eu/finance/accounting/ias/index_fr.htm). Il comprend les normes approuvées par l'International Accounting Standards Board (IASB), c'est-à-dire les IFRS, les normes comptables internationales (IAS) et les interprétations émanant de l'IFRS Interpretations Committee (IFRS IC).

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1er janvier 2017

Aucune nouvelle norme, interprétations et aucun nouvel amendement d'application obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2017, applicable à la Société n'a été identifié.

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire postérieurement au 31 décembre 2017 et appliqués par anticipation par la Société

Aucune norme, amendement ou interprétation n'a été appliquée par anticipation au 31 décembre 2017.

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 n'a pas encore été approuvée par l'Union Européenne, mais devrait être 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 des contrats conclus avec des clients »*, qui remplace notamment les normes IAS 18 « Produit des activités ordinaires » et IAS 11 « Contrats de construction », redéfinit 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. Une analyse détaillée des principaux contrats de la Société et de leur traitement comptable au regard des critères de reconnaissance du chiffre d'affaires d'IFRS 15 a été réalisée. IFRS 15 entraîne une comptabilisation en chiffre d'affaires des paiements reçus par la Société suite à l'atteinte de jalons techniques (milestones) selon un rythme différent de celui retenu jusqu'ici en application d'IAS 18. Conformément à IAS 18, ces paiements d'étape reçus dans le cadre des contrats de recherche sont comptabilisés immédiatement en chiffre d'affaires au moment de leur obtention. En application d'IFRS 15, ces paiements d'étape sont considérés comme des paiements variables à inclure dans le prix de transaction dès que leur obtention devient hautement probable et à étaler comptablement sur la durée résiduelle du contrat. En conséquence, le chiffre d'affaires total généré par les contrats ainsi que les flux de trésorerie liés resteront inchangés, seul le rythme de comptabilisation du revenu au cours de la période contractuelle sera modifié. Le chiffrage précis de l'impact de l'adoption d'IFRS 15 est en cours et porte principalement sur l'Accord B.I.. A la date des présents états financiers, la Société envisage d'appliquer la méthode de transition « rétrospective modifiée ».

- *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. Au 31 décembre 2017, les contrats de location de la Société sont limités aux actifs suivants : une cuve, quelques photocopieurs et deux voitures. L'évaluation approfondie des impacts de cette norme sera menée en 2018 et de plus amples informations seront communiquées au cours des 12 prochains mois.

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 2017 :

Au 31 décembre 2017 - En euros	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Actifs			
<i>Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat</i>			
OPCVM Monétaires	5 045 522	-	-

Actifs disponibles à la vente :			
OPCVM Monétaires	-	-	-
Total Actifs	5 045 522	-	-
Passifs	-	-	-
Total Passifs	-	-	-

Les OPCVM monétaires ont en totalité été classés en Trésorerie au 31 décembre 2017, et présentés dans le tableau ci-dessus en Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat.

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 au 31 décembre 2016, 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 levée lors du 2nd semestre 2017 (cf. Note 2.4.3 – *Actifs disponibles à la vente*). Ces montants étaient bloqués et ne répondaient pas aux critères de classement en Trésorerie. Par conséquent ils ont été classés en actifs disponibles à la vente.

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 2.4.12. *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.

Provision pour contrôle fiscal

Afin de déterminer la provision pour contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2015, une estimation du risque encouru a été effectuée. Le montant provisionné par la Société correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation vis-à-vis de l'administration fiscale à la date de clôture de l'exercice.

Crédit d'impôt recherche

L'évaluation du montant du Crédit d'impôt recherche est basée sur les dépenses internes et externes supportées par la Société pendant l'exercice. Seules les dépenses de recherche éligibles sont prises en compte dans le calcul du Crédit d'impôt recherche.

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.

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 programme de recherche est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du programme de recherche ;
- Intention d'achever le programme, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le programme;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au programme de recherche en cours.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, la Société considère que les 6 critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché. L'application de ce principe a conduit à comptabiliser l'ensemble des coûts de développement en charges.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d'utilisation.- Des composants chimiques qui 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 disponibles à 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, et a été recouvré au cours du 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 avril 2017, deux plans d' « Attribution Gratuite d'Actions » ont également été mis en place et sont détaillés en Note 2.4.8. *Capitaux propres*

En application de la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits 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.

Accords de collaboration et licences

A ce jour, le chiffre d'affaires d'Inventiva correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de R&D conclus avec les sociétés pharmaceutiques AbbVie et Boehringer Ingelheim (cf note Faits Marquants). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, tels que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement pré-définis, des paiements forfaitaires de financement de frais de R&D et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature des contrats, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la signature des contrats, lorsque les deux conditions cumulatives suivantes sont remplies : les montants sont non remboursables et la société n'a pas d'engagement de développement futur. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication d'Inventiva dans les développements futurs, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques.

Les paiements d'étape représentent des montants reçus de partenaires au sein de ces accords de collaboration. Leur perception dépend de la réalisation de certains objectifs scientifiques, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à leur règlement par le tiers devant être levées par Inventiva. Les faits générateurs peuvent être des résultats scientifiques obtenus par la société ou par le partenaire ou encore des approbations réglementaires ou la commercialisation de produits issus des travaux de développement réalisés dans le cadre de l'accord.

Les revenus liés au financement des frais de R&D, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés au fur et à mesure de l'enregistrement des dépenses.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit d'Inventiva à un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties. Ils sont comptabilisés selon la méthode de la comptabilité d'engagement selon les termes de l'accord de collaboration lorsque les

ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée.

Ventes de produits et services

Les revenus provenant de la vente de produits et de services sont comptabilisés lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur. Inventiva comptabilise en chiffre d'affaires également les revenus des prestations de services de recherches lorsque ces services sont rendus ou en fonction du temps passé ou de façon proportionnelle à la durée du contrat en cas de paiement d'un montant fixe.

Facturation des loyers et charges locatives

Les revenus relatifs aux baux contractés par Inventiva sont facturés mensuellement et sont le reflet des échéanciers prévus aux contrats.

2.2.21. 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.

Inventiva bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assurée qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée en « Autres produits opérationnels courants » 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 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 2017 par l'impact des frais de transaction liés à l'introduction en bourse, suite à l'application du traitement comptable décrit en note 2.1.2. « *Faits marquants* », ainsi que par la cession d'un actif immobilier au cours du 1^{er} semestre 2017.

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.

2.3. 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 2017	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2017
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	2 141 657	-	-	-	2 141 657
Logiciels	1 290 329	107 521	-	-	1 397 850
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Immobilisations incorporelles brutes	3 431 986	107 521	-	-	3 593 507
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(663 152)	(164 721)	-	-	(827 872)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(695 534)	(210 013)	-	-	(905 547)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations	(1 358 686)	(374 734)	-	-	(1 733 420)
Immobilisations incorporelles nettes	2 073 300	(267 213)	-	-	1 806 087

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

Les variations de la période correspondent notamment aux dotations aux amortissements pour 374 734 euros, et aux acquisitions pour 107 521 euros, principalement liées aux logiciels.

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	1er janvier 2017	Augmentati- ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2017
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 457 045	-	(50 000)	-	3 407 045
Installations techniques, matériel et outillage	4 197 985	91 968	(22 461)	-	4 627 492
Autres immobilisations corporelles	875 081	161 570	(13 390)	-	1 023 261
Immobilisations corporelles en cours	2 600	66 970	-	(2 600)	66 970
Immobilisations corporelles brutes	8 704 711	320 508	(85 851)	(2 600)	8 936 768
Amortissements et dépréciations des constructions	(959 785)	(207 455)	23 447	-	(1 143 793)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(2 236 718)	(391 556)	19 900	-	(2 608 374)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(550 662)	(131 160)	13 392	-	(668 430)
Amortissements et dépréciations	(3 747 164)	(730 171)	56 739	-	(4 420 596)
Immobilisations corporelles nettes	4 957 547	(409 663)	(29 112)	(2 600)	4 516 171

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

Les variations de la période correspondent notamment aux dotations aux amortissements pour 730 171 euros, et aux acquisitions pour 320 508 euros, principalement liées aux autres immobilisations corporelles telles que du matériel de recherche, des applications scientifiques et des composants pour la chimiothèque.

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 2017	31 décembre 2016
Titres financiers remis en nantissement	-	149 001
Actifs détenus en vue de la vente	-	149 001

La variation de la période correspond à la levée du nantissement lié à la souscription d'un emprunt d'un montant de 285 000 euros auprès du Crédit Agricole en avril 2015.

2.4.4. Autres actifs non courants

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Comptes à terme non courants	238 621	236 823
Créance carry back	333 333	-
Autres actifs non courants	571 954	236 823

Les comptes à terme non courants correspondent :

- A un compte à terme de 138 346 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 100 274 euros nanti au profit de la Société Générale de manière concomitante à l'emprunt de 254 000 euros souscrit en juillet 2015.
- A la créance d'impôt liée au report arrière des déficits de la société comptabilisée sur l'exercice et recouvrable dans cinq ans.

2.4.5. Stocks

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Stocks laboratoire	473 129	471 879
Total stocks	473 129	471 879

2.4.6. Clients et autres débiteurs

Clients

Le solde des créances clients à la clôture se décompose comme suit :

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Jusqu'à 3 mois	64 223	771 131
3 à 6 mois	-	-
6 à 12 mois	-	-
Au-delà de 12 mois	-	-
Créances clients	64 223	771 131

Les créances clients sont pour la majorité relative à des revenus de partenariats de recherche et des prestations de services. Le délai moyen de paiement est de 45 jours. La variation du poste correspond principalement aux créances liées au MRSA Abbvie dont le solde fluctue en fonction du calendrier de facturation des projets en cours.

Autres actifs courants

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Crédit Impôt Recherche (CIR)	4 320 920	4 172 163
Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE)	140 766	134 691
Impôt sur les bénéfices (IS)	-	(576 101)
Autres	1 853	-
Créances d'impôt	4 463 539	3 730 753
Charges constatées d'avance	836 001	1 587 766
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	1 072 078	932 433
Autres créances diverses	1 259 913	2 711 186
Autres créances	3 167 992	5 231 385
Autres actifs courants	-	6 175 777
Autres actifs courants	7 631 531	15 137 915

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des consommables et frais de maintenance informatique, des frais d'annuité de brevets et des cotisations d'assurance afférents au premier trimestre 2018.

Les créances « Etat, taxes sur le chiffre d'affaires » sont relatives à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de la TVA demandée.

Au 31 décembre 2016, les autres créances comprenaient un produit à recevoir de 2 500 000 euros relatif à l'atteinte d'une étape scientifique dans le cadre du partenariat Abbvie, qui a été encaissé le 10 février 2017

La variation des autres actifs courants s'explique principalement par l'encaissement des derniers paiements liés au regroupement d'entreprise du 27 août 2012, tel que décrit dans la note 2.1.2. des états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

2.4.7. Trésorerie et équivalents de trésorerie

	31 décembre 2017	31 décembre 2016
OPCVM et certificats de dépôt	5 045 522	6 179 561
Autres équivalents de trésorerie	36 277 248	14 988 979
Liquidités	17 728 450	3 699 034
Trésorerie et équivalents de trésorerie	59 051 220	24 867 573
Découverts bancaires	(3 111)	(3 122)
Trésorerie nette	59 048 109	24 864 451

Au 31 décembre 2017, l'augmentation de 34 183 658 euros de la trésorerie nette entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2016 est principalement liée à l'introduction en bourse réalisée en février 2017 (cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*).

2.4.8. Capitaux propres

Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 164 445 euros contre 100 300 euros au 31 décembre 2016.

Au 1^{er} janvier 2017, le capital était divisé en 10 030 000 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro. 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 56 512,40 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 oeuvre 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 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 créées. 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.

Au 31 décembre 2017, le capital est composé de 16 444 477 actions.

Contrat de liquidité

Comme mentionné dans la Note 2.1.2 Faits marquants, au 22 février 2017 suite à son entrée sur le marché coté Euronext, Inventiva a conclu un contrat de liquidité d'une durée de 3 ans. Le PSI effectuée donc en toute indépendance des achats et ventes d'actions propres d'Inventiva.

Options de souscription d'actions

Les options de souscription d'actions concernent :

- des « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE) attribués aux salariés de la Société.
- des « Bons de Souscription d'Actions » (BSA) attribués aux administrateurs de la Société, dont le prix de souscription a été fixé à 0,534.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2017, les BSPCE en cours sont au nombre de 216 500, 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 2017, les BSA en cours sont au nombre de 195 000, 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 pour les BSA attribués en 2015
- 0,53 euros, dont 0,52 euros de prime d'émission pour les BSA attribués en 2017

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.

Mouvements des BSPCE et BSA

Exercice 2017

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 31 décembre 2016	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2017	Nombre d'actions potentiel
BSA -								
Plan 2015	28/05/15	0,67	150 000	-	-150 000	-	-	-
BSPCE -								
Plan 2015	28/05/15	0,67	219 600	-	-89 900	-70 700	59 000	59 000
BSPCE -								
Plan 2013	25/12/13	0,59	835 500	-	-468 000	-210 000	157 500	157 500
BSA -								
Plan 2017	29/05/17	0,53	-	195 000	-	-	195 000	195 000

Exercice 2016

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

L'exercice des BSA correspond à l'intégralité des BSA du Plan 2015 exercés par la société ISLS Consulting le 20 mars 2017. Cette société est devenue consécutivement propriétaire de 150 000 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros.

Au cours de l'exercice 2017, la variation des BSPCE se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 5 579 BSPCE par les salariés de la Société dans la période du 20 au 27 mars 2017. En conséquence 557 900 actions nouvelles ont été émises.
- L'annulation de 2 031 BSPCE 2013-1 et 424 BSPCE 2015, soit un total de 2 455 BSPCE, correspondant à une tranche du plan conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 M€. Cette condition de performance n'étant pas remplie, les bons ont été annulés.
- L'annulation de 69 BSPCE 2013 et 283 BSPCE 2015, soit un total de 352 BSPCE, devenus caduques sur l'exercice.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 165 209 euros au 31 décembre 2017 contre 38 809 euros au 31 décembre 2016 et est comptabilisé en charges de personnel (cf. Note 2.5.3 – *Charges de personnel et effectifs*)

Attributions gratuites d'actions

Caractéristiques des plans d'AGA

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société.

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1,
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2,
- Une période de conservation d'un an,
- Une condition de présence,
- Aucune condition de performance.

La juste valeur des AGA d'Inventiva correspond au cours de l'action Inventiva, diminuée d'une décote d'incessibilité. A la date d'attribution, la juste valeur de chaque AGA a été estimée à 7,04€.

Mouvements des AGA

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 31 décembre 2016	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2017	Nombre d'actions potentiel
AGA								
Plan 2017 - 1	18/04/2017	7,35	-	82 300	-	(2 400)	79 900	79 900
AGA								
Plan 2017 - 2	18/04/2017	7,35	-	60 000	-		60 000	60 000

Au 31 décembre 2017, les AGA sont au nombre de 139 900. Les AGA 2017 – 1 sont exerçables sous condition de présence à partir du 18 avril 2019 et au plus tard le 18 avril 2020. Les AGA 2017 – 2 sont exerçables sous condition de présence à partir du 18 avril 2018 et au plus tard le 18 avril 2021.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 492 554 euros au 31 décembre 2017 contre zero euros au 31 décembre 2016 et est comptabilisé en charges de personnel (cf. Note 2.5.3 – *Charges de personnel et effectifs*)

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 2017	31 décembre 2016
Résultat net	(17 229 085)	(7 045 045)
Nombre d'actions	15 516 344	10 030 000
Résultat de base par action	(1,11)	(0,70)
Résultat net retraité	(17 229 085)	(7 045 045)
Effet dilutif de l'exercice des bons de souscription	292 563	-
Résultat dilué par action	(1,09)	(0,70)

Au 31 décembre 2017, le résultat dilué par action inclut l'impact dilutif des plans de paiements fondés sur des actions (BSA, BSPCE et AGA), calculé selon la méthode du rachat d'actions.

2.4.9. Dettes financières

	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Emprunts bancaires	364 301	510 048
Autres emprunts et dettes assimilées ⁽¹⁾	117 764	117 556
Intérêts courus sur emprunts	-	-
Total dettes financières	482 065	627 604
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	482 065	627 604

⁽¹⁾dont concours bancaire courant – Sur 2016, le concours bancaire était inclus dans les Emprunts bancaires

Les variations de l'exercice 2017 correspondent à des remboursements d'emprunts pour 142 636 euros.

La partie autre emprunts et dettes assimilés, correspondant à un contrat de garantie signé avec la Coface, a été remboursée intégralement au premier trimestre 2018.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières est la suivante :

31 décembre 2017 (euros)	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	144 369	219 933	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	117 764	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
Total dettes financières	262 133	219 933	-	-

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	-

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme est déterminée selon les estimations de remboursement au 31 décembre 2017.

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 2017	31 décembre 2016
Impôts différés actifs	252 683	194 604
Impôts différés passifs	-	(3 012 580)
Impôts différés passifs - net	252 683	(2 817 976)

La variation brute des impôts différés est exposée ci-après :

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
A l'ouverture	(2 817 975)	(8 927 758)
Produit / (charge) au compte de résultat	3 075 281	6 094 142
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	4 622	15 641
A la clôture	261 928	(2 817 976)

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 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
Au 1^{er} janvier 2017	194 604	-	-	194 604
Produit / (charge) au compte de résultat	53 796	-	-	53 796
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	4 283	-	-	4 283
Au 31 décembre 2017	252 683	-	-	252 683

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 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)
Au 1^{er} janvier 2017	(3 012 580)
Produit / (charge) au compte de résultat	3 012 919
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(339)
Au 31 décembre 2017	-

2.4.11. Provisions

Une provision d'un montant de 477 494 euros a été comptabilisée dans les états financiers au 31 décembre 2017 relative à un risque fiscal portant sur le Crédit Impôt Recherche sur les exercices clos les 31 décembre 2014, 2015 et 2016.

- **Taxe sur les salaires**

L'administration fiscale avait adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par Laboratoire Fournier (« LFSA ») (Groupe 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'élevait à 0,6 million d'euros (majorations et intérêts de retard compris).

Dans une proposition de rectification complémentaire envoyée le 28 juillet 2017, l'administration fiscale a étendu la rectification aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. En conséquence, le montant de la proposition de rectification atteint désormais un montant d'1,8 million d'euros hors pénalités et intérêts de retard. Il est à noter que la taxe sur les salaires étant déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés, la rectification, si toutefois elle se concrétisait, amènerait une déduction d'impôt correspondante, calculée au taux d'IS applicable à la Société au cours des exercices faisant l'objet de la proposition de rectification. Le montant net d'impôt de la rectification s'élèverait donc à 1,2 millions d'euros.

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, LFSA 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 fiscal de la subvention versée par LFSA sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. Cette garantie d'indemnisation couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement soit 5 années, de 2012 à 2017. Le risque

maximum évalué par le management étant intégralement couvert par cette garantie d'indemnisation, aucune provision n'a été comptabilisée au bilan de la Société.

- **Crédit Impôt Recherche**

La Société a reçu fin 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 et qui conteste certains éléments de calcul du CIR.

Dès la clôture de l'exercice 2016 la Société avait considéré qu'une sortie de ressources liée à une obligation actuelle était probable. La Société avait estimé le montant de l'obligation à 346 408 euros et en conséquence, avait comptabilisé une provision pour ce montant dans les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

La société a reçu une proposition de rectification envoyée le 28 juillet 2017 dont le montant s'élève à 1,8 million d'euros hors pénalités et intérêts de retard. Cette proposition concerne principalement :

- le caractère novateur de certaines prestations de sous-traitance
- l'exhaustivité de la documentation technique sur certains projets scientifiques éligibles
- l'éligibilité de certaines activités.

La Société a contesté cette proposition de rectification dans une réponse adressée à l'administration fiscale le 29 septembre 2017. Une provision complémentaire a été comptabilisée sur l'exercice 2017 pour un montant de 131 086 euros pour atteindre une provision totale de 477 494 euros au 31 décembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position (se référer à la section 2.1.6.1 Contrôle fiscal du présent document de référence).

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 2017	31 décembre 2016
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	1,30%	1,36%
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 2017	31 décembre 2016
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	865 994	695 015
Juste valeur des actifs de couverture	-	-
Engagement	865 994	695 015

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016, 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 2017	31 décembre 2016
Provision à l'ouverture de la période	(695 015)	(470 622)
Charge totale de la période	(194 276)	(164 245)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	15 298	(60 148)
Prestations de la période	7 999	-
Provision à la clôture	(865 994)	(695 015)

Détail de la charge comptabilisée

La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s'élève à 194 276 euros en 2017 et à 164 245 euros en 2016, et se décompose comme suit :

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Coût des services rendus de l'exercice	176 825	155 162
Charge d'intérêts de l'exercice	9 452	9 083
Coût des services passés (Modification et réduction de régime)	7 999	-
Produit d'intérêts sur actif de couverture	-	-
Impact des liquidations de régime et autres	-	-
Acquisitions	-	-
Total	194 276	164 245

Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres

Le gain actuariel de 15 298 euros en 2017 et la perte actuarielle de 60 148 euros en 2016 s'analysent de la façon suivante :

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Écarts démographiques	(23 077)	1 020
Écarts d'hypothèses	7 779	59 128
Total	(15 298)	60 148

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 2017 (de 1,36% en 2016 à 1,30% en 2017) et à une baisse du taux d'actualisation en 2016 (de 1,93% en 2015 à 1,36% en 2016).

Analyse de sensibilité

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 3,8% sur le montant de l'engagement en 2017 et de 4% sur le montant de l'engagement en 2016.

31/12/2017	En euros
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,05%	899 787
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,30%	865 994
Dette actuarielle au 31/12/2017 à 1,61%	833 820

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

2.4.13. Fournisseurs et autres créanciers

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 381 691	4 364 428
Autres dettes	3 150 855	4 091 049
Fournisseurs et autres créanciers	8 532 546	8 455 477

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
A 30 jours	5 159 364	4 223 279
De 30 à 60 jours	22 327	141 148
> à 60 jours	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 381 691	4 364 428

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

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Dettes financières à court terme	266 133	145 746
Passifs d'impôts exigibles	-	-
Personnel	976 263	1 126 602
Organismes sociaux	937 166	880 771
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	433 909	191 937
Autres dettes fiscales et sociales	166 178	165 850
Dettes sur immobilisations	-	-
Autres	44 689	47 453
Produits constatés d'avance	592 650	1 678 435
Autres dettes	3 150 855	4 091 049
Autres passifs courants	3 416 988	4 236 795

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 2017, les produits constatés d'avance concernent principalement le *Master Research Services Agreement* conclu avec la société AbbVie pour un montant de 592 500 euros. Au 31 décembre 2016, les produits constatés d'avance concernaient 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.

2.4.15. Actifs et passifs financiers

Au 31 décembre 2017

Actifs au bilan – En euros	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat				Placement détenus jusqu'à son échéance	Total
	Prêts et créances	Actifs disponibles à la vente	Actifs disponibles à la vente	Actifs disponibles à la vente		
Actifs disponibles à la vente	-	-	-	-	-	-
Autres actifs non courants	238 621	-	-	-	-	238 621
Clients et comptes rattachés	64 223	-	-	-	-	64 223
Autres créances	3 167 992	-	-	-	-	3 167 992
Autres actifs courants	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	54 005 698	5 045 522	-	-	-	59 051 220
Total	57 476 533	5 045 522	-	-	-	62 522 055

Passifs au bilan – En euros	Passifs financiers à la juste valeur par le résultat		Total
	Passifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	
Dette financière à long terme	-	219 933	219 933
Dettes financières à court terme	-	262 133	262 133
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	5 381 691	5 381 691
Autres dettes	-	42 289	42 289
Total	-	5 906 046	5 906 046

Au 31 décembre 2016

Actifs au bilan – En euros	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat			Actifs disponibles à la vente	Placement détenus jusqu'à son échéance	Total
	Prêts et créances					
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 au bilan – En euros	Passifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total			
Dette financière 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			

2.5. Notes relatives au compte de résultat

2.5.1. Produits opérationnels

En euros	2017	2016
Chiffre d'affaires	6 520 816	9 445 644
Produit des activités ordinaires	6 520 816	9 445 644
Subventions	832 558	732 626
Crédit d'impôt recherche	4 320 920	4 154 865
Autres crédits d'impôts	-	-
Autres	7 543	18 483
Autres produits opérationnels	5 161 021	4 905 974
Total produits	11 681 837	14 351 618

Le chiffre d'affaires est, pour la majorité, composé de revenus de partenariats de recherche avec AbbVie et Boehringer Ingelheim et, dans une moindre mesure, de prestations de services. La diminution du chiffre d'affaires de 2 924 828 euros, soit 31%, par rapport à l'exercice 2016 s'explique principalement par :

- La diminution du chiffre d'affaires généré par l'atteinte de milestones : deux milestones Abbvie avaient été atteints en 2016 pour un montant de 4 500 000 euros. En 2017, aucun milestone n'est atteint sur ce contrat qui arrivait à échéance au 30 juin 2017. Abbvie souhaitant étendre sa collaboration, le contrat a été prolongé en septembre 2017. Cette diminution est partiellement compensée par l'atteinte d'un milestone B.I. pour 2 500 000 euros.
- La diminution du chiffre d'affaires généré par les honoraires récurrents des partenariats : 3 219 122 en 2017 contre 4 024 746 en 2016.
- Les revenus liés aux autres prestations de services sont en diminution de 203 058 euros par rapport au 31 décembre 2016.

Au 31 décembre 2017, les subventions correspondent principalement à deux subventions "Eurostar" via la Banque Publique d'Investissement pour un montant de 654 676 euros et à deux subventions de l'Agence Nationale de la Recherche (dont une subvention pour un programme de recherche en collaboration avec l'Institut Curie) d'un montant de 177 882 euros. Aucune nouvelle subvention n'a été demandée ou obtenue par Inventiva au cours de l'année 2017.

Sur l'exercice 2017, Inventiva a reçu le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche de l'année 2016 pour un montant de 3 687 310 d'euros (après imputation de l'impôt société dû) au cours de l'année 2017. Elle demandera le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche 2017, d'un montant de 4 238 811 millions d'euros, courant 2018 au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur.

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

2017 (euros)	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Consommables	2 087 913	-	-	2 087 913
Energie et fluides	513 061	-	-	513 061
Brevets et veille scientifique	402 947	-	-	402 947
Etudes	13 308 142	-	-	13 308 142
Maintenance	1 003 329	-	-	1 003 329
Honoraires	96 655	25 292	1 110 563	1 232 510
Systèmes d'informations	852 781	12 489	70 773	936 044
Charges support (dont taxes)	-	-	549 018	549 018
Charges de personnel	7 040 024	305 644	2 050 841	9 396 510
Amortissements et provisions	1 009 118	-	226 871	1 235 990
Autres charges opérationnelles	419 072	9 474	1 054 344	1 482 891
Total charges opérationnelles	26 733 042	352 900	5 062 411	32 148 353

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

2.5.3. Charges de personnel et effectifs

2017 (euros)	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 726 288	275 194	1 187 908	6 189 390
Charges sociales	1 938 671	30 406	512 721	2 481 798
CICE	(116 844)		(23 922)	(140 766)
CIPC	-	-	-	-
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	139 954	-	42 527	182 481
Paiement fondé sur des actions	351 955	44	331 607	683 606
Total charges de personnel	7 040 024	305 644	2 050 841	9 396 510

2016 (euros)	Frais de recherche	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
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

La Société employait 107 personnes au 31 décembre 2017 contre 107 personnes au 31 décembre 2016.

2.5.4. Charges et produits financiers

En euros	2017	2016
Revenus des équivalents de trésorerie	276 623	230 183
Gains de change	28 783	15 384
Autres produits financiers	2 003	150 718
Produits d'actualisation	9 423	126 609
Total produits financiers	316 832	522 895
Charge d'intérêts financiers	(5 316)	(7 548)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(2 552)	(2 217)
Pertes de change	(21 233)	(43 817)
Charges d'actualisation	(9 452)	(9 083)
Total charges financières	(38 553)	(62 665)
Résultat financier	278 279	460 230

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	2017	2016
Résultat avant impôts	(20 637 699)	(12 558 675)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%
Impôt théorique	6 879 233	4 186 225
Intérêts non déductibles	-	-
Crédits d'impôts	1 487 846	1 431 322
CVAE	-	-
Différences liées au taux d'imposition	(482 356)	23 470
Différences permanentes	1 245 742	(114 451)
Autres différences	(227 869)	(12 936)
Impôt effectivement constaté	8 902 597	5 513 631
<i>Dont : - impôt courant</i>	<i>5 827 316</i>	<i>(580 511)</i>
<i>- impôt différé</i>	<i>3 075 281</i>	<i>6 094 142</i>
Taux d'impôt effectif	43.14%	43,90%

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 avaient été signées par la Société.

Au 31 décembre 2017, seuls deux nantissements relatifs à deux emprunts bancaires signés au cours de l'année 2015 subsistent :

- 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.

Par conséquent, les trois nantissements suivants ont été levés au cours de l'exercice 2017 :

- Les titres financiers correspondant à des OPCVM d'une valeur de 150 K€ remis en nantissement suite à 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.
- Les nantissements correspondants aux lignes de crédit conclues auprès de la Société Générale et du Crédit Agricole qui ont été résiliées au cours de l'exercice 2017.

Engagements reçus

Lignes de découvert autorisé

Ligne de découvert autorisé n°1 – résiliée en 2017

La Société disposait 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 2017. Elle a été résiliée au mois de mai 2017.

Ligne de découvert autorisé n°2 – résiliée en 2017

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 était assorti du nantissement de 34.080 parts d'OPCVM déjà détenues au 31

décembre 2015, pour une valeur de 502 866,76 euros qui a été levé en 2017. Ce contrat a été résilié au mois de mai 2017.

- ***Ligne de découvert autorisé n°3 – résiliée en 2017***

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 qui a été levé en 2017. Ce contrat a été résilié au mois de juin 2017.

Contrats de mise à disposition

- ***Contrat de mise à disposition Novolyse***

La Société s'est engagée au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société 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. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 19 octobre 2016 portant le loyer à 5 429 euros mensuels. Au 31 décembre 2017, Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 60 313 euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 130 947 euros.

- ***Contrat de mise à disposition Genoway***

La Société s'est engagée via un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway, des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015, moyennant le versement d'un loyer annuel de 93 830 euros. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 01 juillet 2017 prolongeant sa durée jusqu'au 30 juin 2019 et portant le loyer mensuel à 14 932 euros. Au 31 décembre 2017, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 136 768 euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 363 850 euros.

- ***Contrat de mise à disposition Synthecob***

La Société s'est engagée via un contrat signé le 21 mars 2016, à mettre à disposition de la société Synthecob, du matériel et des services pour une durée de 2 ans à compter du 1er Avril 2016, moyennant le versement d'un loyer annuel de 16 956 euros la première année et 17 292 euros la deuxième année. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1^{er} janvier 2017 portant le loyer à 2 436 euros mensuels. Au 31 décembre 2017, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 25 281 euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 58 756 euros.

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	2017	2016
Salaires et traitements	522 763	560 731
Avantages en nature ⁽¹⁾	41 618	39 574
Charges sur engagement de retraites	37 005	22 382
Paiements fondés sur des actions	-	-
Total net	601 386	622 687

⁽¹⁾ Sur 2016, les avantages en nature ont aussi été inclus sur la ligne Salaires et traitements

2.6.5. Événements postérieurs à la clôture**Nouveaux plans d'attribution de BSA et d'AGA**

Le 26 janvier 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 10 000 actions gratuites (les « AGA 2018-1 »);
- 65 700 actions gratuites (les « AGA 2018-2 »).

Les plans ont les mêmes caractéristiques que ceux attribués par le Conseil d'administration du 18 Avril 2017.

4.7 Rapport du Commissaire aux comptes

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne

Exercice clos le 31 décembre 2017

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 2017 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.

À notre avis, les comptes sociaux annuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2017, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Paris La Défense, le 6 mars 2018

Le commissaire aux comptes

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud

Associé

5 Responsabilité d'Entreprise

La Société opérant dans le secteur de la R&D en science de la vie et plus largement dans le domaine de la santé humaine, a conscience des enjeux globaux de la RSE, au-delà des aspects réglementaires.

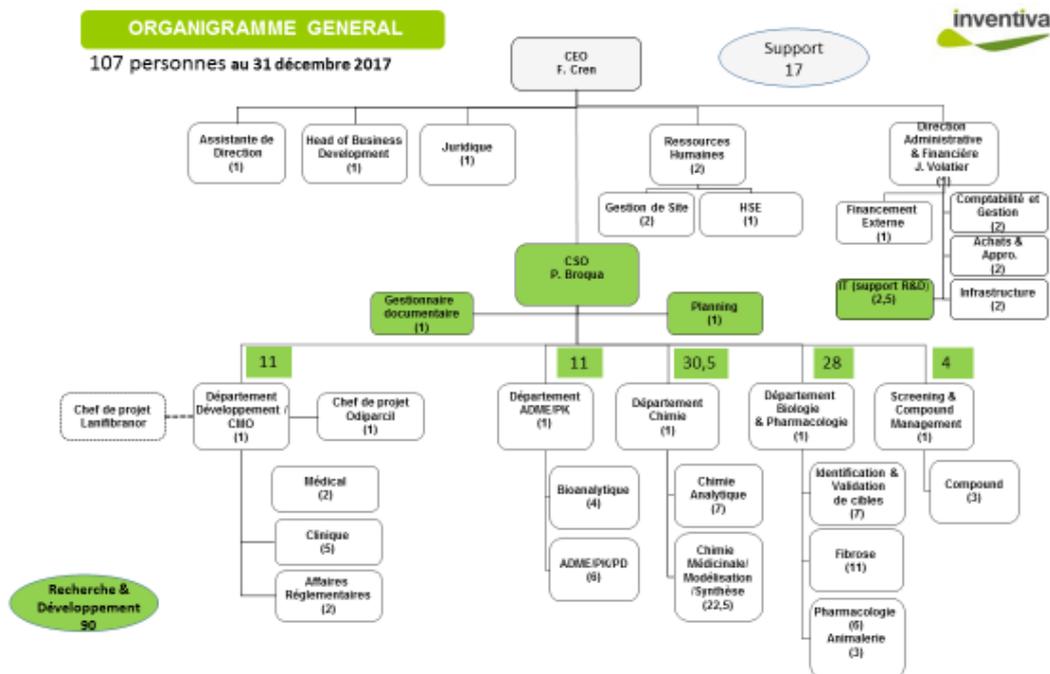
Au cours de l'exercice 2017, les priorités pour cette première année de cotation ont porté d'une part, sur la mise en conformité de l'environnement réglementaire des sociétés cotées, notamment concernant les recommandations de l'AMF sur le dispositif de gestion des risques et de contrôle interne (présenté en section 2.2 Dispositif de contrôle interne et gestion des risques), et d'autre part, sur l'organisation et le déploiement du Système de Management de la Qualité pour les activités de développement clinique.

Le niveau d'attention concernant les données et informations de gestion extra financières a été maintenu, voire amélioré (mesure émission CO2 sur les transports des salariés, tri du bois, analyse des pratiques RSE des fournisseurs). La réflexion sur la mise en œuvre d'une démarche RSE s'est poursuivie.

5.1 Informations sociales

5.1.1 Effectif

L'effectif se répartit comme présenté par l'organigramme fonctionnel ci-dessous

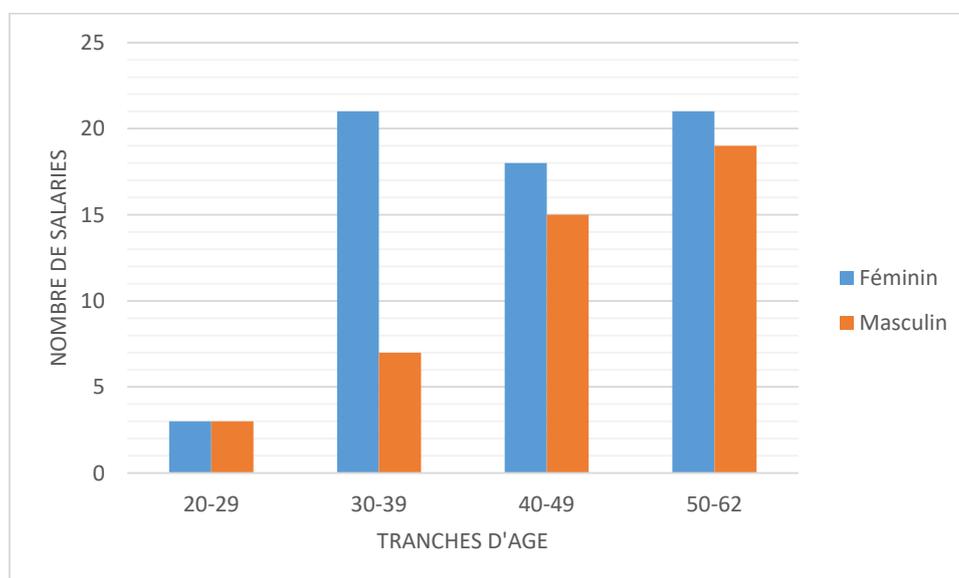


Au 31 décembre 2017, la Société compte 107 salariés répartis de la manière suivante :

CSP	2016			2017		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
<i>Ouvriers/Employés</i>	4	1	5	4	1	5
<i>Techniciens /AM</i>	14	38	52	13	37	50
<i>Cadres</i>	28	20	48	25	25	50
<i>Dirigeants</i>	2		2	2		2
<i>Total</i>	48	59	107	44	63	107

Sur les 107 salariés, 5 disposent d'un contrat à durée déterminée ("CDD").

L'âge moyen est de 45 ans et la répartition par tranche d'âge est la suivante :



Mouvements d'effectif :

En 2017, la société a recruté 13 personnes dont (i) 7 en contrat à durée indéterminée (« CDI ») dans le département Développement Clinique et Affaires Réglementaires, (ii) 4 en CDD (dont 2 dans le département de Biologie et 2 dans le département de Chimie), 1 en Contrat de professionnalisation dans le département de Biologie, 1 en CDD dans les fonctions supports.

Il y a eu 13 départs dont 4 ruptures conventionnelles, 4 démissions, 3 fins de période d'essai, 1 départ à la retraite et 1 fin de CDD.

Rémunération :

Le montant des salaires versés en 2017 est de 5.900.495 € dont 49.226 € versés aux CDD. Il était en 2016 de 5.801.000 € dont 118.000 € versés aux titulaires de CDD, soit une évolution de 1.71 %.

La Société possède également un système de bonus pour l'ensemble des cadres. Les taux de bonus calculés sur le salaire annuel sont déterminés en fonction du niveau des postes et de l'atteinte d'objectifs individuels. Les objectifs sont fixés chaque début d'année lors d'un entretien avec le responsable hiérarchique.

La plupart des salariés détiennent des BSPCE voire des AGA, pouvant leur conférer une participation de 4,6% du capital (sur une base pleinement diluée) en cas d'exercice intégral des BSPCE et d'acquisition intégrale des AGA (se référer à la section 6.2 « Titres donnant accès au capital et options d'achat » du présent document de référence).

5.1.2 Organisation du temps de travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique.

Un accord sur l'aménagement du temps de travail a été signé le 19 février 2015 avec effet rétroactif au 1^{er} février 2015 pour une durée indéterminée. Cet accord prévoit que 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.

Quatre personnes travaillent à temps partiel en 2017 :

- 1 cadre (F)
- 2 techniciens (F) et
- 1 employée (F)

En 2016 : 3 cadres (2H/1F) et 3 techniciens (3F).

Une légère diminution entre 2016 et 2017 liée à la volonté de deux salariés cadres hommes de passer à temps plein.

L'absentéisme

Le taux était inférieur à 1,5 % pour l'année 2016. Il est passé à 2,33 % en 2017, essentiellement dû à deux longues maladies.

5.1.3 Relations sociales

Il existe au sein de la Société un comité d'entreprise (« CE ») et des délégués du personnel réunis en délégation unique du personnel (« DUP ») ainsi qu'un Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail (« CHSCT »).

La DUP ne se compose plus que d'un titulaire élu (le « Délégué Syndical ») par le 3^{ème} collège « ingénieurs, chefs de service et cadres administratifs, commerciaux ou techniques assimilé » en

l'absence de candidature présentée pour les autres collègues. 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.

Suite à l'adoption de l'ordonnance n°2017-1386 du 22 septembre 2017 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise et favorisant l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales, les instances du personnel ont été consultées et d'un commun accord avec la Direction, il a été décidé de reporter d'un an les élections qui devaient avoir lieu en novembre 2017. A l'issue de ces élections, la Société se mettra en conformité avec la réforme des instances représentatives du personnel et instaurera un comité économique et social pour remplacer le CE, la DUP et le CHSCT.

Les relations sociales sont conduites avec un Délégué Syndical. Dans le cadre de la mise en place d'une DUP, des réunions de CE 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.

La direction de la Société estime entretenir des bonnes relations avec les instances représentatives du personnel.

Le bilan des accords collectifs

En 2016, deux accords ont été signés avec le Délégué Syndical concernant :

- Un 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 ; et
- Un 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

En 2017, deux accords de négociations annuelles obligatoires (NAO) ont été signés, respectivement, le 5 janvier 2017 et le 8 décembre 2017 ; à noter, celui du 5 janvier correspondant aux NAO de l'année 2016.

L'accord d'intéressement du personnel conclu le 30 mai 2016 a été modifié par un avenant conclu le 27 mai 2017, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2017, pour préciser les nouveaux critères de l'intéressement pour l'exercice 2017.

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 a été conclu le 30 mai 2016, tel que modifié par un avenant en date du 27 mai 2017, pour les exercices 2016 à 2018 au sein de la Société. L'accord d'intéressement a pour objectif de motiver et responsabiliser l'ensemble des collaborateurs sur des critères en parfait accord avec les objectifs de l'entreprise.

Pour les exercices 2016 et 2017, ont été retenus (i) un critère concernant le niveau d'avancement des différents programmes et initiatives de recherche et (ii) un critère financier sur l'amélioration du résultat budgété de l'année.

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 de l'exercice 2016, un intéressement de 241.072 euros a été versé en 2017. Pour 2018, le montant provisionné est de 105.470 euros.

Accord de participation des salariés

Un accord de participation a été conclu le 26 mai 2016 au sein de la Société avec une application rétroactive pour la première fois pour l'exercice 2015. Au titre de l'année 2017, le résultat net courant avant impôt étant négatif, aucune participation n'a été versée.

5.1.4 Santé et Sécurité

Les conditions de santé et de sécurité au travail

La santé, la sécurité et les conditions de travail font parties de la politique générale de la Société.

La Société a mis en place une organisation en matière de sécurité, santé au travail et protection de l'environnement afin de garantir le respect de la réglementation en vigueur.

Cette organisation se compose d'une personne (le « **Chargé HSE** ») à laquelle sont associés des correspondants dans chaque département de recherche.

Dans le cadre des activités, en particulier au niveau des laboratoires, la sécurité des salariés est une préoccupation quotidienne. Les règles de sécurité font l'objet de rappel par note d'information et par le Chargé HSE lors de différentes réunions de département.

La Société 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 procès-verbal communiqué à l'ensemble du personnel. Les membres actuels du CHSCT ont été désignés le 2 mars 2016 pour un mandat de 2 ans. Compte-tenu du report des élections d'un an, le comité d'entreprise qui désigne les membres du CHSCT a décidé de reporter leur mandat jusqu'aux prochaines élections, soit novembre 2018.

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/formation 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

Au titre de l'année 2017, aucun accord n'a été signé.

Les accidents du travail notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles

Le suivi des accidents du travail est géré par le Chargé HSE en collaboration avec le CHSCT et le Département des Ressources Humaines afin de mettre en place les actions correctives basées sur une démarche d'amélioration continue.

En 2016, il y a eu :

- 1 accident de travail avec arrêt,
- 1 accident de travail sans arrêt, et
- Aucune maladie professionnelle déclarée.

En 2017, il n'y a eu :

- Aucun accident de travail avec arrêt,
- Aucun accident de travail sans arrêt, et
- Aucune maladie professionnelle déclarée.

En 2016, le taux de fréquence était de 5,58 et le taux de gravité de 0,25. Pour l'année 2017 le taux de fréquence est de 0 et le taux de gravité est de 0.

5.1.5 Formation

Les politiques mises en œuvre en matière de formation :

Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance aux formations techniques scientifiques et professionnelles nécessaires à la maîtrise du métier et à son évolution afin de maintenir à jour et/ou acquérir des connaissances et un savoir-faire spécifiques à chaque métier.

La Société établit un recueil de formation par Département avec une priorité donnée aux formations techniques.

Le nombre total d'heures de formation réalisées sur l'année 2016 est de 565,5 heures, y compris les formations réglementaires.

Pour 2017, le nombre total d'heures de formation est de 320 heures, soit une baisse de 43,3 %. Ceci est dû à des recyclages réglementaires importants, qui ont lieu tous les deux ans.

5.1.6 Égalité de traitement

Les mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes.

Un accord collectif relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes a été conclu le 17 octobre 2014 pour une durée de 3 ans. La représentation des femmes par rapport à l'effectif total était de 55 % en 2016 contre 59% en 2017. Les discussions sur un nouvel accord sont en cours.

La Société vise à appliquer une politique de non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion.

Sur la base du rapport de situation comparé entre les hommes et les femmes, des indicateurs de suivi ont été mis en place dans un plan d'action d'égalité entre les hommes et les femmes, comme l'égalité d'accès à la promotion professionnelle ou l'égalité de rémunération sur un même poste, avec une même expérience et un même niveau de diplôme.

Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées

La Société emploie 2 personnes ayant une reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH). Elle a également signé en 2016 un contrat de prestations de services relatifs à l'entretien de ses espaces extérieurs avec une société qui permet à des personnes reconnues travailleurs en situation de handicap d'exercer une activité professionnelle salariée.

La société a continué en 2017, via ses recrutements, à diffuser ses annonces auprès de sites spécialisés.
La politique de lutte contre les discriminations

La Société veille à la non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion. En 2016, Inventiva a promu 6 hommes et 6 femmes. En 2017, 10 femmes et 7 hommes ont été promus.

5.1.7 Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail (« OIT »)

Le respect par la Société des stipulations des conditions fondamentales de l'OIT relatives :

- au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective ; et
- à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession ;

sont présentées au paragraphe « Relations sociales » de la section 5.1.3 du présent document de référence.

La Société est basée en France, et respecte de fait les règles du droit du travail, qui exclut le travail forcé et le travail des enfants.

5.2 Informations environnementales

5.2.1 Politique générale en matière environnementale

Même 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 médicaments depuis le début des années 80 du fait de ses racines ancrées au sein de laboratoires pharmaceutiques réputés ayant mis en place des dispositifs relatifs aux obligations en matière d'HSE (FournierPharma, Solvay, Abbott), l'entreprise bénéficie d'une expérience et de 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, organismes génétiquement modifiés (OGM) et manipulation de substances radio-actives. En effet, un dossier de renouvellement déposé en 2016 auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire (« ASN ») permet à la Société d'exercer ses activités jusqu'en 2021.

La Société s'engage dans le développement durable en veillant à économiser les ressources naturelles, à réduire l'impact résiduel que ce soit en termes d'émissions, d'effluents ou de déchets de l'ensemble de ces activités recherches et administratives afin de préserver le milieu naturel.

Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement

Tous les salariés dès leur arrivée ont une sensibilisation HSE afin d'expliquer le fonctionnement du site au niveau environnement, tri des déchets, consommations d'énergies et prise de connaissances des procédures HSE.

Chacun des salariés est conscient de son rôle et de sa responsabilité personnelle en matière d'impact sur l'environnement que ce soit sur la réduction des consommations des énergies ou sur le tri des déchets. Un tri des déchets spéciaux (chimiques, biologiques) est mis en place à la source au sein de nos laboratoires.

En parallèle, une veille réglementaire est mise en place afin d'assurer les changements de suivi de la réglementation.

Questions environnementales liées aux propriétés immobilières du Groupe

La Société a acquis le 27 août 2012 un ensemble immobilier composé d'un site de recherche, situé au 50, rue de Dijon à Daix, d'une superficie de 12.000 m² regroupant un ensemble de bâtiments à usage de laboratoires, bureaux et bâtiment annexes. La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et ses effectifs à court terme et moyen terme.

Dans le cadre de la détention de ses propriétés immobilières, la Société est soumise à diverses réglementations et doit répondre aussi bien à des impératifs de prévention des risques pour la santé, de respect de la sécurité des personnes que de sauvegarde de l'environnement. Les principales caractéristiques de ces réglementations sont décrites ci-après, étant précisé que cette présentation n'a pas vocation à fournir une analyse exhaustive des réglementations auxquelles la Société est soumise.

En droit français, les « installations classées pour la protection de l'environnement » (« **ICPE** ») sont des activités ou équipements, susceptibles de présenter des dangers ou inconvénients à l'encontre des intérêts protégés par l'article L. 511-1 du Code de l'environnement, notamment la commodité du voisinage, la santé, la protection de l'environnement ou encore l'utilisation rationnelle de l'énergie. Suivant leur dangerosité vis-à-vis de ces intérêts à protéger, la mise en service d'une ICPE est soumise à une autorisation, à un enregistrement ou à une simple déclaration. Compte tenu de ses activités, la Société est soumise et souscrit au régime de la déclaration pour ses activités liées à la préparation, fabrication, transformation et conditionnement des substances radioactives et au régime de la déclaration contrôlée pour ses installations de refroidissement évaporatif par dispersion d'eau dans un flux d'air généré par ventilation mécanique ou naturelle.

Par ailleurs, la Société a obtenu une autorisation de l'ASN pour l'utilisation de substances radioactives scellées ne représentant pas d'impact direct pour l'environnement.

La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et de ses effectifs à court terme et moyen terme.

Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions

Le Chargé HSE associé à des correspondants dans chaque département de recherche gère les aspects de préventions des risques environnementaux et de pollution.

La Société est soumise à deux rubriques ICPE : (i) la rubrique n°2921 soumise à déclaration avec contrôle concernant la tour aéroréfrigérante et (ii) la rubrique n°1715-2 soumise à déclaration concernant les substances radioactives.

Pour gérer ces deux installations la Société a mis en place des mesures de prévention :

Concernant les substances radioactives :

- un contrôle annuel de radioprotection réalisé par SGS Qualitest

Concernant la tour aéroréfrigérante :

- un contrôle technique tous les 2 ans est effectué par le Bureau VERITAS
- une analyse méthodique des risques tous les 2 ans par l'APAVE, et
- des contrôles de 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.

Pour les exercices clos au 31 décembre 2016 et 2017, Inventiva n'a enregistré aucune provision pour risque en matière d'environnement.

5.2.2 Pollution

Les mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

La Société n'effectue aucun rejet dans l'eau et le sol. Un contrôle trimestriel en sortie des eaux usées est réalisé, par une société extérieure Filab, afin de vérifier la conformité des rejets avec la convention de rejets signée avec la Lyonnaise des eaux, le fournisseur de la Société.

En 2017 tous les rejets sont en dessous des seuils fixés par la convention de rejets.

La prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité

Selon les conclusions de l'étude de mesure de bruit dans l'environnement réalisée en 2014, la Société a un impact sonore faible dans l'environnement.

5.2.3 Economie circulaire

i) Prévention et gestion des déchets :

Les mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets

La Société a mis en place le tri des déchets banals à la source, afin de les revaloriser, que ce soit le papier mais également le carton.

En 2017 la Société a mis en place un tri du bois, essentiellement sur le recyclage des palettes issues des réceptions de matières premières.

La Société élimine 24 tonnes de déchets banals, en hausse de 18% par rapport à 2016, dont 0,94 tonne de papier et 4,9 tonnes de cartons.

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise 41,594 tonnes de déchets spéciaux, en hausse de 12,5% par rapport à 2016, dont 20,97 tonnes de déchets d'activité de soin, 20,6 tonnes de déchets chimiques et 2,4 tonnes 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 leur faible volume. Ces déchets radioactifs de très faible activité sont évacués par l'Agence Nationale des Déchets Radioactifs (ANDRA) en fonction des manipulations épisodiques dans les laboratoires. Il n'y a pas eu d'enlèvement de déchet radioactif en 2017.

Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire

Un restaurant d'entreprise est géré par un prestataire. Inventiva ne dispose pas de clauses particulières avec ce dernier concernant la lutte contre le gaspillage alimentaire

ii) Utilisation durable des ressources :

- la consommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales ;

La Société utilise le réseau d'eau de ville pour des activités de nettoyage, sanitaire, autoclavage et restauration collective. 9.516 m³ ont été consommés en 2017, en hausse de 47% par rapport à 2016. Cette forte augmentation est due à une erreur de relevé sur le nouveau compteur d'eau au 31 décembre 2016, par le fournisseur historique. L'erreur a été répercutée volumétriquement et financièrement sur le 1^{er} Trimestre de l'exercice 2017.

- la consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation ;

La recherche scientifique nécessite l'achat, le stockage et l'utilisation de matières et consommables scientifiques pour le développement des projets. Depuis la création de la Société, un plan d'action a été mis en place pour améliorer la gestion des flux et le stockage, qui a conduit à diminuer les lieux intermédiaires de stockage dans chaque laboratoire et à limiter le risque de péremption des articles. Par ailleurs en tendance depuis 2013, l'entreprise a ainsi pu dans le même temps faire baisser significativement le coût unitaire et le volume de consommables par chercheur.

Parmi les principales matières premières, les solvants représentent 10.200 litres achetés en 2016 contre 8.300 litres achetés en 2017.

Suite à un changement de mode de soutirage de ces solvants, Inventiva a réalisé une économie de consommation azote liquide en 2017 d'environ 20%. A l'origine, Inventiva se servait de la partie gaz de la cuve à azote liquide pour soutirer ces solvants.

La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables

Un Diagnostic Energétique a été mis en place à partir de 2013 afin de trouver des solutions de réduction de consommation d'énergies.

Les mesures retenues et mises en place ont été :

- installation de convecteurs de nouvelle génération, et
- modification de la gestion du chauffage électrique et de mise en sommeil des centrales de traitement d'air en heures non ouvrées.

Pour 2017, la consommation est proche de (i) pour le gaz naturel, 2,81 GWh en baisse de 6% par rapport à 2016 et (ii) pour l'électricité, 5,43 GWh en hausse de 4% par rapport à 2016. Cette hausse s'explique en partie par l'augmentation des surfaces locatives d'environ 300 m² sur 2017.

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.

Pour les déchets et le traitement des eaux, se référer aux paragraphes ci-dessus relatifs à la prévention et gestion des déchets et à la consommation d'eau.

5.2.4 Changement climatique

La Société de par son activité, n'est pas exposée directement aux changements climatiques, mais un diagnostic énergétique réalisé en 2013 a permis la mise en place de certaines améliorations telles que décrites ci-dessus.

Suite au diagnostic énergétique, la consommation d'énergie est l'un des postes significatifs d'émission de CO₂.

Pour l'année 2017, selon les facteurs de l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME), les émissions de CO₂ liées à la consommation d'énergie sont les suivantes :

- 352 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation électrique et
- 687 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation gaz.

Pour l'année 2016, Inventiva ne disposait pas encore de données pour les autres postes éventuellement significatifs d'émissions de CO₂, essentiellement pour les déplacements.

Inventiva a commencé en 2017 à réfléchir sur le type d'indicateurs à mettre en place à court terme.

Ainsi, pour l'année 2017, Inventiva a mis en place des indicateurs d'émissions de CO₂ concernant les déplacements en avion et en train liés à ses activités calculés à partir des données provenant d'Egencia agence d'affaires utilisés par la Société.

- Les émissions de CO₂ sont les suivantes : 81,40 tonnes pour les déplacements en avion dont 78,6 tonnes pour le personnel Inventiva⁷⁶ ;
- 0,97 tonne pour les déplacements en train pour le personnel Inventiva ;

L'adaptation aux conséquences du changement climatique

Dans ce cadre, la Société a mis en place un plan d'action suite à un diagnostic énergétique tel que décrit ci-dessus dans le paragraphe relatif à la consommation d'énergie.

5.2.5 Protection de la biodiversité

La Société se donne comme objectif de réfléchir à la protection de la biodiversité dans les deux ans à venir.

⁷⁶ Source: DEFRA, maj: 5 octobre 2010, Version 1.2.1 FINAL Produit par AEA pour le Department of Energy and Climate Change (DECC) et le Department for Environment, Food and Rural Affairs (Defra)

5.3 Informations Sociétales

5.3.1 Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société

- **En matière d'emploi et de développement régional :**

Du fait de l'histoire du site, la création de la Société en 2012 en alternative à une suppression totale du site de Daix suite à l'arrêt de toutes les activités de recherche en Europe d'Abbott, a permis de préserver des emplois sur le bassin d'emploi du Grand Dijon (75 au démarrage / 107 à fin décembre 2017), ainsi que le maintien de compétences scientifiques de haut niveau sur le territoire et d'une filière industrielle de santé, en relation avec le monde académique (CHU / Université, Centre Georges François Leclerc etc.). Elle s'emploie également à verser la taxe d'apprentissage à l'effort de formation auprès d'établissements scolaires dijonnais.

- **Sur les populations riveraines ou locales :**

Dans les relations avec les parties prenantes détaillées à la section 5.3.2 « *Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société* », la Société veille à s'impliquer avec les acteurs locaux.

5.3.2 Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)

Sans encore 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,
- Institut Necker à Paris (Prof Allanore) : étude in vivo sur des murins visant l'étude d'effets physiologiques induits par le lanifibranor,
- 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,
- Institut Curie à Paris : développement d'inhibiteurs de l'interaction YAP/TEAD,
- Centre Georges François Leclerc à Dijon : Evaluation de la morphologie osseuse et fonctions cardiaques par micro-CT dans un modèle de rat de mucopolysaccharidose,
- Collaboration, dans le champ des possibles, avec des entreprises du territoire (par exemple : Oncodesign, Corden Pharma, Teqnit, Novolyse, Filab, etc.),
- Collaboration avec des entreprises de l'économie sociale et solidaire (entretien extérieur du site, etc.).

Par ailleurs, dans le cadre des programmes de développement cliniques notamment lanifibranor et odiparcil, les relations ont été renforcées notamment avec les associations de patients, en particulier :

- MPS Society Suède : www.mpsforeningen.se
- Association Sclerodermique de France : www.association-sclerodermie.fr
- MSP Society UK : www.mpssociety.org.uk/
- Vaincre les Maladies Lysosomales: <http://www.vml-asso.org/>

Les actions consistent en de l'information d'expert communiquées sur les indications et l'avancement du développement des études, le support à la logistique pour les patients, l'aide au financement de programmes de formation pour les jeunes médecins au sujet des maladies rares (« Medics for Rare Disease »), ou la publication d'articles dans les médias de ces organisations qui viennent en aide aux patients concernés.

Les actions de partenariat ou de mécénat

La Société poursuit de manière régulière des actions de partenariat ou de mécénat avec des associations de solidarité sur le territoire (Quadrature Santé, Lions Club Mécénat, Association Odyssea, etc.) ou des clubs sportifs locaux.

5.3.3 Sous-traitance et fournisseurs

La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux

Depuis sa création, la Société a souhaité optimiser sa politique de gestion des stocks. A ce titre, une démarche a été initiée pour suivre la gestion des stocks à travers l'outil de gestion existant, l'ERP, dimensionner les stocks aux besoins des laboratoires, suivre la date de péremption pour tous les produits sensibles, par exemple les produits biologiques. En adaptant ainsi ses besoins, la Société évite les pertes de produits. Tous les stocks sont désormais centralisés dans une zone unique de stockage.

En 2017, la Société a consolidé la gestion des stocks dans l'ERP en mettant en place un outil mobile qui permet d'améliorer la traçabilité des flux (diminution des erreurs de saisie) en interne, depuis la prise en charge sur site des produits jusqu'au stockage ou la livraison des articles en laboratoire.

De plus, il est possible de paramétrer la gestion des impressions lorsque cela est nécessaire. L'outil permet de ré-utiliser le plus grand nombre de codes barres fournisseurs afin de limiter l'impression d'étiquettes qui devraient être apposées sur chaque produit stocké. L'outil consolide la gestion actuelle des lots et date de péremption des produits sensibles pour assurer une rotation des stocks. La mise en dechet reste une exception. A terme, il est prévu de pouvoir dématérialiser l'inventaire des stocks.

La Société sensibilise ses fournisseurs à se responsabiliser dans une démarche RSE. En 2017 il a été demandé principalement sur le scope maintenance / achat consommables labo, lors des renouvellements ou de la mise en place d'un contrat, de s'assurer qu'une démarche RSE est engagée. A ce titre, il leur est demandé de fournir la charte RSE en vigueur dans leur entreprise.

La Société favorise, quand cela est possible, l'intervention de prestataires locaux, à titre d'exemple les réparations de verrerie de laboratoire sont confiées à un artisan local.

L'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

Historiquement avant 2017, la maintenance du parc équipements scientifiques était confiée à un prestataire spécialisé sur ce segment d'activité dont le rôle était d'assurer la maintenance directe sur une partie du parc et de sous-traiter l'autre partie auprès des fabricants. Début 2017, la Société a repris en interne la gestion du parc et a supprimé en quasi-totalité la sous-traitance. La Société gère la maintenance en directe avec les fabricants.

Les principaux fournisseurs sont situés dans l'hexagone et doivent répondre à la 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.

La sous-traitance externe intègre également, la partie la plus stratégique, les études externes de prestations pour réaliser les études cliniques (via notamment les CROs).

Pour ce qui est des contrats pouvant présenter de tels risques, une clause sur le travail dissimulé est incluse.

En 2017, la Société a demandé à la plupart des fournisseurs jugés à risque, de mettre une clause sur le travail dissimulé ou de fournir une attestation annexée au contrat.

5.3.4 Loyauté des pratiques

Du fait du secteur d'activité dans lequel opère Inventiva, la Société est soumise à des réglementations sectorielles spécifiques telles que la loi dite Transparence (Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, Décret n°2013-414 du 21 mai 2013, arrêté du 22 mars 2017 et note d'information du 29 mai 2017) qu'elle s'attache à respecter.

Dans le cadre des travaux relatifs à la mise en place de son dispositif de gestion des risques et de contrôle interne, selon les recommandations de l'AMF, la Société a procédé à une évaluation des risques dans ce domaine et procède à une revue de l'ensemble des législations afin de mettre en place les bonnes pratiques auprès de l'ensemble des collaborateurs et des éventuels partenaires externes impliqués.

La Société envisage la mise en place d'une charte anticorruption (« Business ethics »), ces enjeux étant en cours d'évaluation en interne et au regard des pratiques et évolutions réglementaires dans ce domaine dans le secteur des sociétés de biotechnologies.

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des patients

Dans le cadre de la mise en place de son organisation et du déploiement de son Système de Management de la Qualité, la Société s'assure notamment de la meilleure protection des patients, en totale conformité avec la nouvelle réglementation MAR – 01. Celle-ci vise en particulier à s'assurer que les CRO (Clinical Research Organization) avec lesquelles la Société travaille respectent les bonnes pratiques cliniques (BPC). Inventiva poursuit sa collaboration avec le cabinet Sunnikan dans le domaine de la gestion de la qualité et conduit également dans ce cadre des audits pour contrôler la qualité des activités en cours.

Les activités de pharmacovigilance liées au développement de ses produits sont assurées par des CRO. Sur les trois études cliniques en cours, Inventiva a également mis en place un Comité de Surveillance Indépendant (DSMB) pour détecter des éventuels effets secondaires.

5.3.5 Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

Le sujet est traité dans le cadre des contrats de sous-traitance à risques.

5.4 Note méthodologique

S'agissant du second rapport RSE pour la Société, les données sont désormais présentées avec les indicateurs comparables par rapport à 2016.

Comme pour l'exercice 2016, 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 2017

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes).

L'exercice 2017 couvre la période allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017.

La Société ne dispose pas de filiale et dispose d'un seul site de recherche.

Organisation du reporting et collecte des données

La réalisation de ce second rapport RSE est réalisée par la DAF et le service RH en coordination avec le chargé HSE et le responsable des achats et de l'approvisionnement.

Les indicateurs publiés sont produits sur la base d'une synthèse extracomptable, en s'appuyant en particulier sur un processus de suivi d'indicateurs RH, des données sociales issues de la paie auprès du prestataire de paie externalisé et des dossiers du personnel. Quant aux données environnementales et sociétales, un processus de suivi des données est réalisé par le Chargé HSE.

Comme précisé en introduction de ce rapport, la Société a au cours de l'exercice 2017 orienté ses priorités sur la mise en conformité concernant l'environnement réglementaire relatif aux sociétés cotées pour cette première année.

Précisions méthodologiques

Les indicateurs sont issus des 43 thématiques du décret du 24 avril 2012 (présentant les modalités d'application de la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010) portant engagement national pour l'environnement, dite « Grenelle II ».

Les informations ayant fait l'objet d'une exclusion pour ce second exercice sont les suivantes :

Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail :

Se référer à la section 5.3.1 « Impact territorial, économique et social de l'activité de la Société » du présent document de référence.

Actions de lutte contre le gaspillage alimentaire :

Se référer à la section 5.2.3 « Economie circulaire » du présent document de référence.

Utilisation des sols :

Se référer à la section 5.2.3 « Economie circulaire » du présent document de référence.

Protection de la biodiversité :

Se référer à la section 5.2.1 « Politique générale en matière environnementale » du présent document de référence.

Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme :

Se référer à la section 5.1 « Informations sociales » du présent document de référence.

Difficultés et limites 2017

Il n'y a pas d'observation particulière pour ce deuxième exercice. La poursuite d'une réflexion RSE doit permettre de progresser pour les exercices à venir sur l'exhaustivité des informations, les axes d'amélioration et le processus de reporting de ces données extra-financières.

Contrôles et vérification

Avant les travaux de vérification externe, les données collectées sont supervisées par la Responsable des RH en collaboration avec le Chargé HSE.

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.

5.5 Rapport de l'Organisme tiers indépendant

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2017

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes désigné organisme tiers indépendant de la société Inventiva S.A., accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1049⁷⁷, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2017, 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).

Il ne nous appartient pas en revanche de nous prononcer sur la conformité aux autres dispositions légales applicables le cas échéant, en particulier celles prévues par l'article L. 225-102-4 du code de commerce (plan de vigilance) et par la loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016 dite Sapin II (lutte contre la corruption).

Nos travaux ont mobilisé les compétences de quatre personnes et se sont déroulés entre décembre 2017 et mars 2018 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.

⁷⁷ Dont la portée est disponible sur le site www.cofrac.fr

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 3000⁷⁸.

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.

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

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 importantes⁷⁹ :

⁷⁸ ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information

⁷⁹ Informations quantitatives sociales : Effectif total inscrit au 31 décembre 2017 et répartition par statut, sexe, âge et CSP ; Nombre d'embauches ; Nombre de départs dont licenciements ; Nombre total d'heures de formation ; Taux de fréquence et Taux de gravité des accidents de travail.

- 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 caractéristiques⁸⁰ du volet environnemental.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

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 6 mars 2018

KPMG S.A.

Anne Garans
Associé
Sustainability Services

Jean Gatinaud
Associé

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 : Les rémunérations et leur évolution ; L'absentéisme ; Le bilan des accords collectifs ; 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 postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité de la société, notamment par l'usage des biens et services qu'elle produit ; Les conditions du dialogue avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société ; La prise en compte dans la politique d'achat de la société des enjeux sociaux et environnementaux..

⁸⁰ Voir la liste des indicateurs environnementaux mentionnés en note de bas de page n°3 du présent rapport.

6 Autres informations

6.1 Capital et actionnariat

6.1.1 Capital social

6.1.1.1 Capital social à la date du document de référence

A la date du présent document de référence, le capital social de la Société s'élève à 166 247,77 euros divisé en 16 624 777 actions ordinaires, de 0,01 euros de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées. Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, le capital social de la Société sera porté à 221 972,77 euros divisé en 22 197 277 actions ordinaires.

A la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

6.1.1.2 Historique du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital de la société au cours des trois derniers exercices et jusqu'à la date du document de référence :

Date	Opération	Nominal (euros)	Total Nominal (euros)	Prime émission (euros)	Nombre d'actions liées à l'opération	Nombre cumulé d'actions
01/01/2015	Capital depuis la constitution	100 300,00	100 300,00	N/A	N/A	100 300
31/05/2016	Division du nominal	N/A	100 300,00	N/A	N/A	10 030 000
14/02/2017	Emission ⁽¹⁾	56 512,40	156 812,40	47 979 027,60	5 651 240	15 681 240
16/03/2017	Emission ⁽²⁾	553,37	157 365,77	469 811,13	55 337	15 736 577
25/04/2017	Exercice BSPCE ⁽³⁾	5 579,00	162 944,77	328 434	557 900	16 294 477
25/04/2017	Exercice BSA ⁽³⁾	1 500,00	164 444,77	99 000	150 000	16 444 477
26/01/2018	Exercice BSPCE ⁽⁴⁾	1 803,00	166 247,77	106 384	180 300	16 624 777
17/04/2018	Emission ⁽⁵⁾	35 496 825	35 496 825	35 441 100	5 572 500	22 197 277

⁽¹⁾ Le 14 février 2017 le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 aux termes de sa dixième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 5 651 240 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 8.50 euros par action (incluant une prime d'émission de 8,49

euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 56 512,40 euros, majoré d'une prime globale de 47 979 027,60 euros (avant imputation des frais d'augmentation de capital).

- (2) Le 16 mars 2017, le Conseil d'administration a décidé, faisant usage de l'autorisation conférée par la quatorzième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2016 et conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, d'augmenter le capital social d'une somme 470 364,50 Euros par l'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'un nombre supplémentaire de 55 337 actions nouvelles supplémentaires de valeur nominale unitaire de 0,01 Euro correspondant à la mise en œuvre à hauteur de 19,58 % de l'option de surallocation.
- (3) le 25 avril 2017, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 5 579 BCE 2013-1 (tel que définits ci-dessous) pour un montant de 5 579 euros par émission de 557 900 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale et de 1 500 BSA 2013-1 (tel que définits ci-dessous) pour un montant de 1 500 euros par émission de 150 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (4) le 14 mars 2018, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de BCE 2013-1 (tel que définits ci-dessous) pour un montant de 1 803 euros par émission de 180 300 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 16 624 777 actions et le capital social à 166 247,77 euros.
- (5) Sous réserve des opérations de règlement-livraison à intervenir le 17 avril 2018, le nombre d'actions en circulation sera porté à 22 197 277 actions et le capital social à 221 972,77 euros.

6.1.2 Principaux actionnaires

Conformément aux dispositions de l'article L.233-13 du Code de commerce, l'identité des actionnaires dont la détention dépasse 5 % du capital et/ou des droits de vote se présentait comme suit, sur la base de l'information disponible au 28 février 2018 :

Actionnaires	Situation au 28 février 2018 sur une base non diluée			Situation au 28 février 2018 sur une base pleinement diluée						
	Nombre d'actions	% en capital	% en droits de vote	Nombre d'actions susceptibl es de résulter de l'exercice des BSPCE	Nombre d'actions susceptibl es de résulter de l'exercice de BSA	Nombre d'actions susceptibl es de résulter de l'exercice des AGA	Options d'achat	Nombre total d'actions potentielles	% en capital	% en droits de vote
Frédéric Cren ⁽¹⁾	6 015 000	36,2%	45,1%	-	-	-	(1 000 000)	5 015 000	29,4%	40,0%
Pierre Broqua ⁽¹⁾	4 007 500	24,1%	30,1%	-	-	-	(1 000 000)	3 007 500	17,6%	24,0%
Sous-total - Action de concert	10 022 500	60,3%	75,2%	-	-	-	(2 000 000)	8 022 500	47,0%	63,9%
BVF Partners L.P. ⁽²⁾	1 764 706	10,6%	6,6%	-	-	-	1 764 706	3 529 412	20,7%	14,1%
Novo A/S	1 176 470	7,1%	4,4%	-	-	-	-	1 176 470	6,9%	4,7%
Perceptive Advisors	470 588	2,8%	1,8%	-	-	-	235 294	705 882	4,1%	2,8%
ISLS Consulting	111 000	0,7%	0,4%	-	-	-	-	111 000	0,7%	0,4%
Administrateurs (non dirigeants) ⁽³⁾	0	0,0%	0,0%	-	195 000	-	-	195 000	1,1%	0,8%
Salariés	532 607	3,2%	2,0%	36 200	-	215 600	-	784 407	4,6%	3,1%
Autodétention (contrat de liquidité)	13 994	0,1%	0,1%	-	-	-	-	13 994	0,1%	0,1%
Flottant	2 532 912	15,2%	9,5%	0	-	0	0	2 532 912	14,8%	10,1 %
Total	16 624 777	100%	100%	36 200	195 000	215 600	0	17 071 577	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 (se référer à la section 6.1.4 ci-dessous).
- (2) Sur la base de la déclaration de franchissement de seuil de BVF Partners LP (agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion) réalisée auprès de l'Autorité des marchés financiers en date du 21 février 2017. Ce franchissement de seuil résulte de la souscription à l'augmentation de capital d'Inventiva dans le cadre de l'introduction en bourse d'Inventiva.
- (3) Dont 75 000 actions attribuées à Jean-Louis Junien. Les actions de la Société détenues indirectement par Jean-Louis Junien via sa participation dans ISLS Consulting sont comptabilisées dans la participation de ISLS Consulting.

A la connaissance de la société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5 %.

Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, l'identité des actionnaires dont la détention dépasse 5 % du capital et/ou des droits de vote se présenterait comme suit :

<i>Actionnaires > 5% du capital social au lancement de l'opération et ayant participé à l'augmentation de capital</i>	<i>Nombre d'actions</i>		
	Avant Offre Réservée	Après Offre Réservée	Souscription
BVF Partners L.P.	1 764 706 ⁽¹⁾	3 334 564	1 569 858
Novo A/S	1 176 470	1 951 970	775 500
<i>Autres actionnaires (salariés, dirigeants, membres du conseil d'administration)</i>	10 519 858	10 519 858	-
Sofinnova	-	1 569 858	1 569 858
Autres	3 163 743	4 821 027	1 657 284
Total	16 624 777	22 197 277	5 572 500

⁽¹⁾Ce montant n'inclut pas les 1 764 706 actions pouvant être exercées conformément aux options d'achat octroyées par M. Cren et M. Broqua.

A l'issue des opérations de règlement-livraison relatives à l'augmentation de capital mentionnée ci-dessus, certains actionnaires pourraient être tenus de déclarer un franchissement de seuil.

Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

A la date du document de référence, BVF Partners L.P et Sofinnova sont des actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration. Par ailleurs, BVF Partners L.P bénéficie d'option d'achats sur des actions détenues par M. Cren et M. Broqua exerçable à tout moment jusqu'au 16 février 2019, au prix unitaire de 8,50€ et portant sur 1 764 706 actions de la Société (se référer à la section 6.2.5 du présent document de référence).

Dans le cadre de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription mentionnée ci-dessus et sous réserve du règlement-livraison de l'opération, Pierre Broqua et Frédéric Cren se sont engagés à proposer au conseil d'administration la nomination en tant qu'administrateur d'un candidat proposé par Sofinnova et à voter en faveur de cette nomination.

Engagements de conservation des actionnaires

A la date du document de référence, les engagements de conservation consentis par les actionnaires de la Société dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur Euronext Paris en février 2017 sont arrivés à expiration.

Dans le cadre de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, dont le règlement-livraison devrait intervenir le 17 avril 2018, les principaux dirigeants, administrateurs et certains cadres-dirigeants de la Société se sont engagés, à compter de la date de signature d'un contrat de placement entre la Société, Jefferies International Limited, Gilbert Dupont et Société Générale en qualité d'agents de placement (les "**Agents de Placement**"), soit le 12 avril 2018 et pendant 90 jours calendaires suivant la date de règlement-livraison des actions nouvelles, à ne pas, sans l'accord préalable des Agents de Placement, procéder à l'émission, l'offre ou la cession, ni à consentir de promesse de cession, sous une forme directe ou indirecte (notamment sous forme d'opérations sur produits dérivés ayant des actions pour sous-jacents), d'actions ou de valeurs mobilières, donnant droit par conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution de titres émis ou à émettre en représentation d'une quotité du capital de la Société ou à toute opération ayant un effet économique similaire, sous réserve de certaines exceptions usuelles.

6.1.3 Droits de vote des principaux actionnaires

Les statuts de la Société prévoient qu'un droit de vote double est attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission ou de fusion, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire au titre d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'une liquidation de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.1.4 Déclaration relative au contrôle de la Société

A la date du présent document de référence, la Société est contrôlée au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, par Frédéric Cren, Président-Directeur Général de la Société et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 10.022.500 actions, représentant 60,3 % du capital et 75,2 % des droits de vote de la Société et ont conclu un pacte d'actionnaire aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Les mesures mises en place aux fins que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont les suivantes :

- la Société se conforme aux recommandations du Code Middenext notamment en ce qui concerne les administrateurs indépendants ;

- un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination ont été mis en place ;
- il est prévu, dans le règlement intérieur de la Société, que le Conseil d'administration devra approuver certaines opérations significatives de la Société, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale.

A la date du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

Pacte d'actionnaire

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société (les « **Fondateurs** »), ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société (le « **Pacte Post-IPO** »).

Les principales stipulations du Pacte Post-IPO sont les suivantes :

- (a) *Action de concert* : Les Fondateurs déclarent qu'ils agissent de concert entre eux vis-à-vis de la Société au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (le « **Concert** »). Il sera notamment mis fin au Concert de plein droit dès l'instant où les parties détiendront ensemble moins de 50 % du capital et des droits de vote théoriques de la Société.
- (b) *Représentation au conseil d'administration* : le Pacte Post-IPO prévoit une représentation de chacun des Fondateurs au conseil d'administration de la Société, tant qu'il détiendra au moins 7 % du capital social et des droits de vote de la Société.
- (c) *Concertation des Fondateurs* : Tant que les Fondateurs agiront de Concert, les Fondateurs se concerteront (i) préalablement à toute réunion du conseil d'administration ou à toute assemblée générale dans le but de définir une position commune entre elles vis-à-vis de la Société sur certains sujets considérés comme stratégiques par les Fondateurs et (ii) avant certaines cessions de titres de la Société. En l'absence de concertation ou de position commune dégagée, chacun des Fondateurs pourra mettre fin au Concert.
- (d) *Cession de titres* : Toute cession de titres de la Société par une partie est soumise à un droit d'information préalable sur le projet de cession et à un droit de sortie conjointe proportionnelle des autres parties, hors certains cas de cessions libres en faveur du conjoint, des descendants et/ou d'une société patrimoniale détenue, le cas échéant, par un Fondateur. Le droit de sortie conjointe proportionnelle permet qu'en cas de cession de titres de la Société par une partie à un ou plusieurs tiers identifiés, les autres parties ont le droit de céder un nombre d'actions proportionnel au nombre d'actions vendues par le cédant compte tenu de la participation de chacun des cédants dans la Société, au(x) tiers acquéreur(s) et dans les mêmes conditions que le cédant, notamment de prix et dans la limite toutefois du nombre de titres faisant l'objet du projet de cession.

Entrée en vigueur - Durée : le Pacte Post-IPO est entré en vigueur le 15 février 2017 et a été conclu pour une période de cinq ans renouvelable par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document de référence, il n'existe pas d'autre accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entraîner un changement de son contrôle.

6.1.5 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

L'Assemblée Générale du 29 mai 2017 a décidé d'affecter la totalité du bénéfice net comptable de l'exercice clos le 31 décembre 2016 au compte « report à nouveau ». Il est proposé à l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 d'imputer la totalité de la perte nette comptable 2017 au compte « report à nouveau ».

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

6.1.6 Acquisition par la Société de ses propres actions

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la Société.

Bilan du programme de rachat précédent

Dans le cadre de la neuvième résolution de l'Assemblée Générale du 29 mai 2017, le Conseil d'administration a été autorisé, avec faculté de subdélégation, à acheter, en une ou plusieurs fois, aux époques qu'il fixera, les actions de la Société et ce, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, des articles 241-1 à 241-5 du Règlement général de l'AMF, de la réglementation européenne applicable aux abus de marché et aux pratiques de marché admises par l'AMF. Cette autorisation a été consentie pour une période de 18 mois à compter de l'Assemblée générale mixte du 29 mai 2017, et prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 30 septembre 2016 dans sa 7^{ème} résolution.

Objectifs du programme de rachat d'actions

Les objectifs du programme de rachat d'actions en application de la 9^{ème} résolution de l'Assemblée Générale sont les suivants :

- de mettre en place et d'honorer des obligations liées aux programmes d'options sur actions ou autres allocations d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société et notamment d'allouer des actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société dans le cadre (i) de la participation aux résultats de l'entreprise, ou (ii) de tout plan d'achat, d'options d'achat ou d'attribution gratuite d'actions dans les conditions prévues par la loi en particulier par les articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail (y compris toute cession d'actions visée à l'article L. 3332-24 du Code du travail), et de réaliser toutes opérations de couverture afférentes à ces opérations ;
- de réaliser des opérations d'achat ou de vente dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, dans les conditions prévues par les autorités de marché ;
- de les remettre lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière ;
- de réduire le capital de la Société par annulation de tout ou partie des actions acquises ;
- et, plus généralement, de réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Montant maximal de titres : 10% du nombre total des actions composant le capital social, à quelque moment que ce soit, ou le cas échéant, 5% du nombre total des actions composant le capital social s'il

s'agit d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport. Lorsque les actions sont acquises en vue de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte dans le calcul des 10% du capital correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Ces pourcentages s'appliquent à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à l'Assemblée générale mixte.

Les acquisitions réalisées par la Société ne pourront en aucun cas amener la Société à détenir à quelque moment que ce soit plus de 10% des actions composant son capital social.

Montant maximum global des achats autorisés : 5 millions d'euros

Prix maximum d'achat par action : 17 euros

Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice 2017 sont les suivantes :

Nombre d'actions achetées	103 410
Cours moyen des achats	7,01€
Nombre d'actions vendues	59 500
Cours moyen des ventes	7,19€
Montant total des frais de négociation	0
Nombre d'actions utilisées en 2017	0
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	43 910 (soit 0,3% du capital)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	307 809€
Valeur nominale globale	439,1€

L'ensemble de ces achats ont été réalisés dans le cadre du contrat de liquidité confié à Oddo BHF (anciennement Oddo & Cie) portant sur les actions de la Société conclu le 22 février 2017. Pour la mise en oeuvre de ce contrat, la Société avait affecté au compte de liquidité la somme de 200.000€. Au 31 décembre 2017, 103.000€ et 43.910 actions figuraient au compte de liquidité avec Oddo & Cie. Ce contrat a été résilié le 31 janvier 2018 et la Société et Kepler Chevreux ont conclu le 19 janvier 2018 un nouveau contrat de liquidité auquel sont affectés un montant de 400.000€ et 34.063 actions.

Ces deux contrats de liquidité ont été établis conformément aux dispositions prévues par le cadre juridique européen et français en vigueur relativement aux contrats de liquidité et notamment les dispositions du règlement général de l'AMF et conformément à la Charte de déontologie établie par l'Association française des marchés financiers le 8 mars 2011 et approuvée par l'AMF par décision du 21 mars 2011.

Aucune action n'a fait l'objet d'une réallocation au cours de l'exercice 2017.

Descriptif du programme de rachat d'actions qui sera soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale du 28 mai 2018

Il sera proposé à l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 de renouveler le programme de rachat adoptée par l'Assemblée Générale du 29 mai 2017 avec les mêmes finalités et selon les mêmes modalités tel que décrit ci-dessous:

1) Finalités du programme de rachat d'actions

Les finalités du programme de rachat d'action en application de la quatorzième résolution qui sera soumis à l'autorisation de l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 sont les suivantes :

- 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
- 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.

2) Modalités du programme de rachat d'actions

Montant maximal des achats autorisés : dans la limite de 10 % du nombre total des actions composant le capital social, ce pourcentage s'appliquant à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à l'Assemblée Générale du 28 mai 2018 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.

Prix maximum d'achat : 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).

Caractéristiques des titres : actions ordinaires de la Société au nominal de 0,01€.

Durée du programme de rachat : 18 mois à compter du 28 mai 2018 soit au plus tard le 28 novembre 2019.

Conformément à la quatorzième résolution, 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.

6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société

Le tableau ci-dessous récapitule les opérations sur titres déclarées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et les personnes ayant un lien étroit avec elles auprès de l'AMF au cours de l'exercice 2017.

Date opération	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix
20/03/2017	ISLS Consulting	Société étroitement liée à Jean-Louis Junien	Actions	souscription	150 000	0,670
20/03/2017	Nicolas Gueugnon	Directeur juridique	Actions	souscription	12 200	0,670
23/03/2017	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	souscription	50 700	0,599
23/03/2017	Nathalie Harroy	Directrice des ressources humaines	Actions	souscription	21 900	0,599
03/05/2017	Nicolas Gueugnon	Directeur juridique	Actions	cession	2 200	7,000
14/11/2017	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	cession	2 800	6,500
14/11/2017	ISLS Consulting	Société étroitement liée à Jean-Louis Junien	Actions	cession	39 000	6,500
14/11/2017	Nathalie Harroy	Directrice des ressources humaines	Actions	cession	8 500	6,500
14/11/2017	Nicolas Gueugnon	Directeur juridique	Actions	cession	2 000	6,500

Les déclarations réalisées en 2018 et jusqu'à la date du présent document de référence sont récapitulées dans le tableau suivant :

Date opération	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix
12/01/2018	Nicolas Gueugnon	Directeur juridique	Actions	souscription	6 100	0,67
18/01/2018	Nathalie Harroy	Directrice des ressources humaines	Actions	souscription	7 300	0,59
23/01/2018	Jean Volatier	Directeur Administratif et Financier	Actions	souscription	16 900	0,599

6.1.8 Cours de bourse

Depuis la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris le 14 février 2017 et jusqu'au 31 décembre 2017, 1.154.090 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 8,50 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 4,95 euros à la clôture de la séance du 29 décembre 2017.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2017 s'est situé à 4,85 euros le 28 décembre 2017 et le cours le plus haut à 8,93 euros le 15 février 2017.

La capitalisation boursière au 29 décembre 2017 ressortait à 81.400.161,15 euros.

Depuis le 29 décembre 2017 et jusqu'au 28 février 2018, 324 550 titres ont été échangés.

Le titre cotait 6,04 euros au 28 février 2018.

La capitalisation boursière au 28 février 2018 ressortait à environ 100 413 653 euros.

6.2 Titres donnant accès au capital et options d'achat

6.2.1 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 (les « **BSA 2013-1** »).

Ainsi, le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à la société ISLS Consulting en sa qualité de consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, la souscription de 1 500 BSA 2013-1.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée Générale du 31 mai 2016, chaque BSA 2013-1 donnait alors droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 67 euros.

Le 20 mars 2017 la société ISLS Consulting a procédé à l'exercice de l'intégralité des BSA 2013-1 émis et cette société est devenue consécutivement propriétaire de 150 000 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euro.

L'Assemblée Générale de la Société en date du 29 mai 2017 a délégué au Conseil d'administration de la Société pour une durée de 18 mois sa compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquels les administrateurs de la Société.

Le même jour, le Conseil d'administration a décidé d'émettre et d'attribuer un total de 195.000 BSA au profit de cinq administrateurs (les « **BSA 2017** »), soit (i) 30.000 BSA 2017 à CELL +, (ii) 30.000 BSA 2017 à Pienter-Jan BVBA, (iii) 30.000 BSA 2017 à Monsieur Chris Newton, (iv) 30.000 BSA 2017 à Madame Karen Aiach et (v) 75.000 BSA 2017 à Monsieur Jean-Louis Junien.

L'ensemble de ces BSA 2017 ont été souscrits par ces cinq bénéficiaires au mois de décembre 2017 moyennant le versement du prix de souscription de 0,534 euro par BSA 2017. Le prix d'émission d'un BSA 2017 a été fixé à 6,675 euro par le Conseil d'administration en fonction de ses caractéristiques et est égale 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) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2017 par le Conseil d'administration.

L'exercice de BSA 2017 se réalisera ensuite par le paiement intégral par l'intéressé du prix de souscription des actions. Les actions ordinaires nouvelles émises à l'issue de l'exercice des BSA 2017 seront, dès leur création, entièrement assimilées aux actions existantes et soumises à toutes les dispositions statutaires applicables aux actions existantes de même catégorie.

Elles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice au cours duquel elles seront souscrites.

L'exercice des BSA 2017 par chaque bénéficiaire ne sera possible, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) un tiers des BSA à compter du 29 mai 2018 ; (ii) un tiers des BSA à compter du 29 mai 2019 ; et (iii) le solde à compter du 29 mai 2020.

Par dérogation à ce qui précède, dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet d'une offre publique d'achat ou d'échange acceptée par le Conseil d'administration, l'intégralité des BSA 2017 fera l'objet d'un vesting immédiat.

Les BSA 2017 dont le vesting est acquis pourront être exercés par leur titulaire, en une ou plusieurs fois, au plus tard le 29 mai 2027.

Tant qu'un titulaire sera administrateur de la Société, il devra se conformer aux dispositions du Règlement Intérieur⁸¹ du Conseil d'administration, et plus particulièrement ses articles 3.6 (Participation au capital de la Société), 3.7 (Déontologie des opérations de Bourse) et 3.8 (Déclarations des opérations sur titres de la Société). A ce titre, il devra en particulier requérir auprès du teneur de compte-conservateur (Société Générale à la date du présent document de référence) de déposer les actions dont il sera devenu titulaire sur un compte ouvert au nominatif pur dans les livres du teneur de compte-conservateur.

6.2.2 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 attribuer à titre gratuit des BSPCE au bénéfice des mandataires sociaux rémunérés de la Société soumis au régime fiscal des salariés, ainsi qu'aux salariés de la Société (les « **BCE 2013-1** »). Ainsi, le 13 décembre 2013 et le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé d'attribuer respectivement 9 027 et 2 196 BCE 2013-1 au profit de bénéficiaires tous salariés de la Société. L'attribution effective de 3 790 BCE 2013-1 n'a pas été réalisée.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée Générale du 31 mai 2016, chaque BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 donne désormais droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 58,50

⁸¹ Le Règlement Intérieur de la Société est disponible en version électronique sur le site Internet d'Inventiva (www.inventivapharma.com).

euros et chaque BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euro, au prix de 67 euros.

Dans la période du 20 au 27 mars 2017, les salariés de la Société ont pu exercer 5 579 BCE 2013-1 et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence.

Dans la période du 5 au 20 janvier 2018, les salariés de la Société ont exercé 1 803 BCE 2013-1 et 180 300 actions nouvelles ont été émises en conséquence.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté l'entreprise et 1 024 BCE 2013-1 ne sont donc plus exerçables car devenus caducs.

Par ailleurs une tranche des BCE 2013-1 était conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros pour l'exercice 2017. Cette condition de performance n'étant pas remplie, 2 455 BCE 2013-1 ont été annulés en 2017. Les autres tranches ne sont pas soumises à des conditions de performance.

Au 28 février 2018, le nombre de BSPCE attribués et en circulation s'élève à 362 unités. En conséquence, s'il était procédé à leur exercice intégral à la date du présent document de référence, 36 200 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros seraient émises, représentant une dilution maximale de 0,21% sur une base pleinement diluée.

6.2.3 Actions attribuées gratuitement (« AGA »)

Les conditions d'attribution des actions gratuites décidées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 22 mars 2017, 18 avril 2017 et 26 janvier 2018 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 :

Conseil d'administration du 18 avril 2017

Attribution gratuite de 92 300 actions⁸² (« 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 AGA 2017-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 18 avril 2019 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2017-1** »), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition des AGA 2017-1, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 18 avril 2020, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

⁸² Dont 10 000 AGA 2017-1 qui n'ont pas été attribués et 2 400 annulés à la suite d'une sortie des effectifs.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 923 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 923 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Attribution gratuite de 70 000 actions⁸³ (« AGA 2017-2 ») à six (6) salariés

L'attribution gratuite des AGA 2017-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 18 avril 2018 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2017-2** »), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L.225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition des AGA 2017-2, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 18 avril 2019, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 700 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 700 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Conseil d'administration du 26 janvier 2018

Attribution gratuite de 10 000 actions (« AGA 2018-1 ») à un (1) salarié

L'attribution gratuite des AGA 2018-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 26 janvier 2019 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2018-1** »), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès 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.

⁸³ Dont 10 000 AGA 2017-2 qui n'ont pas été attribuées.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 26 janvier 2020, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 100 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 100 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Attribution gratuite de 65 700 actions (« AGA 2018-2 ») à six (6) salariés

L'attribution gratuite des AGA 2018-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est à dire à compter du 26 janvier 2020 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2018-2**»), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 26 janvier 2021, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 657 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 657 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Depuis leur émission des salariés ont quitté la Société et 2 400 AGA 2017-1 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.4 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés

Le détail des instruments financiers donnant accès au capital (BSA et BSPCE) attribué au cours de l'exercice 2017 aux dirigeants et mandataires sociaux figure à la section 3.5.2 « Rémunérations et avantages en nature octroyés au titre de l'exercice 2017 » du présent document de référence, en particulier dans le tableau 6 « Bons de souscription d'actions attribués à chaque mandataire social au cours de l'exercice 2017 » et dans le tableau 8 « Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants ».

Les informations concernant les instruments dilutifs sont également présentes à la note 2.4.8 « Capitaux propres » de l'annexe des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017, qui sont intégrés à la section 4.6.2 du présent document de référence.

Type de titres	BCE 2013-1 (2013)	BCE 2013-1 -2015	AGA 2017-1	AGA 2017-2	BSA 2017	AGA 2018-1	AGA 2018-2	TOTAL
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Administrateurs	Salarié	Salariés	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	25-nov-13	30-sept-16	30-sept-16	29-mai-17	30-sept-16	30-sept-16	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/5/2016	13-déc-13	25-mai-15	22-mars et 18 avril 17	22-mars et 18 avril 17	29-mai-17	26-janv-18	26-janv-18	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire							
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013 ⁽¹⁾		162 300 ⁽²⁾		195 000	10 000	65 700	448 013
Nombre total attribué	9 027	2 196	82 300	60 000	195 000	10 000	65 700	424 223
Prix d'exercice du bon	58,50 euros ⁽³⁾	67 euros ⁽³⁾	N/A	N/A	0,53 euros	N/A	N/A	
Date limite d'exercice/Date d'émission des AGA	31-déc-23	31-déc-23	18-avr-19	18-avr-18	29-mai-27	26-janv-19	26-janv-20	
Parité (post division de la valeur nominale des actions de la Société)	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 AGA 2017-1 pour 1 action	1 AGA 2017-2 pour 1 action	1 BSA 2017 pour 1 action	1 AGA 2018-1 pour 1 action	1 AGA 2018-1 pour 1 action	
Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document de référence	134 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁴⁾	0	0	0	0	0	134
Conditions générales d'exercice	Note ⁽⁵⁾	Note ⁽⁵⁾	Cf 6.2.3	Cf 6.2.3	Cf 6.2.1	Cf 6.2.3	Cf 6.2.3	
Nombre d'actions souscrites	616 400	121 800	0	0	0	0	0	738 200

Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	2 400	0	0	0	0	5 879
Nombre de bons restants	134	228	N/A	N/A	195 000	N/A	N/A	195 362
Nombre d'actions pouvant être souscrites	13 400 (post division)	22 800 (post division)	79 900	60 000	195 000	10 000	65 700	446 800 (post division)

- (1) Dont 3 790 BCE 2013-1 non attribués.
- (2) Dont 10 000 AGA 2017-1 et 10 000 AGA 2017-2 décidées en Conseil d'administration le 18 avril 2017 qui n'ont pas été attribuées.
- (3) Montant pour la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.
- (4) 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.
- (5) Sous réserve des cas de caducité, les BCE 2013-1 « vestés » pourront être exercés à l'initiative de chaque titulaire, en une seule fois, en cas de (i) conclusion d'un protocole d'accord par ou plusieurs actionnaires emportant cession de contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3, I du Code de commerce, par voie de cession d'actions de la Société ou de fusion par absorption de la Société, (ii) en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, (a) dans les 10 jours suivant la fin d'une période de 30 jours calendaires débutant à la date de fixation du prix des actions de la Société, ou (b) pendant une période allant du 5 au 20 janvier (ces deux dates étant incluses) de chaque année calendaire à compter ou au cours de laquelle est intervenue la cotation. Par dérogation à ce qui précède, en cas de notification par la Société que des actionnaires de la Société, détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote, ont accepté une offre d'achat émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société, chaque titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

Ainsi, 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 446 800 actions, soit une dilution maximale de 2,62% sur une base pleinement diluée. Sous réserve du règlement-livraison de l'opération d'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, d'un montant de 35 496 825 euros, par émission de 5 572 500 actions nouvelles au prix unitaire de 6,37 euros, qui devrait intervenir le 17 avril 2018, la dilution maximale s'élèverait à 0,75% sur une base non diluée et à 0,73% sur une base pleinement diluée.

6.2.5 Options d'achats existantes consenties à BVF Partners L.P. et Perceptive Advisors par les Actionnaires Fondateurs Frédéric Cren et Pierre Broqua

Frédéric Cren et Pierre Broqua (les « **Actionnaires Fondateurs** ») 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 (portant sur 2 000 000 actions) 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 Partners L.P., à ne pas consentir à des tiers ayant conclu un engagement de souscription, une option d'achat similaire à l'Option d'Achat 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 d'engagements de souscription, (ii) du support apporté par les Bénéficiaires dans les interactions avec les investisseurs et (iii) de la création corrélative d'une dynamique d'intérêt pour la Société auprès d'autres investisseurs dès les premières étapes de l'introduction en bourse.

A la date du présent document de référence, aucune de ces Options d'Achat n'a été exercée.

6.3 Principales dispositions statutaires

Les principales stipulations décrites ci-dessous sont issues des statuts de la Société tels qu'elle les a adoptés dans le cadre de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

6.3.1 Acte constitutif et statuts

6.3.1.1 Principales dispositions

Raison sociale et dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est « Inventiva ».

Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Dijon, sous le numéro d'immatriculation 537 530 255.

Les actions de la Société sont cotées depuis le 15 février 2017 sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext Paris.

Date de constitution et durée

La Société a été immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris le 27 octobre 2011. Depuis le transfert de son siège social le 27 août 2012, la Société est immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Dijon. La durée de la Société est fixée à 99 ans sauf prorogation ou dissolution anticipée.

Siège social, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France. Le numéro de téléphone du siège social est le + 33 (0) 3 80 44 75 00.

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration, régie notamment par les dispositions du Livre II du Code de commerce.

Jusqu'à l'Assemblée Générale du 31 mai 2016 qui a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

6.3.1.2 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- la recherche et développement, la production, la distribution et la commercialisation, à des stades de développement différents, concernant tous produits notamment pharmaceutiques, cosmétiques et chimiques, y compris dans la santé animale;
- la réalisation de toutes prestations d'étude, de conseil ou commerciales et, plus généralement, toutes prestations accessoires, similaires ou connexes à l'activité ci-avant, y compris la location de laboratoires ou de bureaux ;
- la participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ;

et, plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, se rattachant directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe, de nature à favoriser son extension ou son développement.

6.3.1.3 Membre du Conseil d'administration (articles 15 à 18 des statuts)

Nomination / Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix (70) ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil d'Administration.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. 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 L.228-40 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

6.3.1.4 Membre de la direction Générale (article 19 des statuts)

Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Ce choix est valable jusqu'à décision contraire du Conseil d'administration prise aux mêmes conditions.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination.

Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-cinq (65) ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. 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.

6.3.1.5 Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 10 et 14 des statuts)

6.3.1.5.1 Forme des actions (extrait de l'article 10 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix du titulaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

6.3.1.5.2 Droits de vote (extrait des articles 14 et 28 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi ou les statuts en disposent autrement, chaque action confère à son propriétaire une voix aux Assemblées Générales d'actionnaires.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.3.1.5.3 Droit aux dividendes et aux profits (extrait de l'article 14 des statuts)

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

6.3.1.5.4 Délai de prescription des dividendes

Aux termes de l'article L.1126-1 du Code général de la propriété des personnes publiques, les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'Etat.

6.3.1.5.5 Droit préférentiel de souscription

Aux termes de l'article 7 des statuts, les actions comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

6.3.1.5.6 Limitation de droits de vote

6.3.1.6 Conditions de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires. Il n'existe aucune stipulation particulière régissant la modification des droits des actionnaires plus stricte que la loi.

6.3.1.7 Assemblées générales des actionnaires

6.3.1.7.1 Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)

Convocation (article 25 des statuts)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par le Commissaire aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice à la demande soit d'un ou

plusieurs actionnaires réunissant le vingtième au moins du capital ou d'une association d'actionnaires répondant aux conditions fixées à l'article L.225-120 du Code de commerce soit, en cas d'urgence, de tout intéressé ou du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute Assemblée, de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des Assemblées Générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Réunion (article 25 des statuts)

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu 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.

6.3.1.7.2 Pouvoir des assemblées générales (extrait de l'article 24 des statuts)

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts. Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

6.3.1.8 Franchissements de seuils statutaires (article 11 des statuts)

Toute personne agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir, directement ou indirectement par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, un nombre d'actions représentant 2 % du capital ou des droits de vote (calculé conformément aux dispositions des articles L.233-7 et L.233-9 du Code de commerce et aux dispositions du règlement général de l'Autorité des marchés financiers) de la Société, est tenue, au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, d'en informer la Société par lettre recommandée avec accusé de réception en précisant le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les dispositions législatives et 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.

6.3.1.9 Identification des porteurs de valeurs mobilières (extrait de l'article 10 des statuts)

Les actions peuvent être inscrites au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues aux articles L.228-1 et suivants du Code de commerce. L'intermédiaire est tenu de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui, dans les conditions législatives et réglementaires.

La Société est autorisée à demander à tout moment au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements prévus par la loi relatifs à l'identification des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux assemblées d'actionnaires.

6.3.1.10 Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

6.3.2 Documents accessibles au public

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France.

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, résolutions et procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com).

Le présent document de référence ne constitue pas le rapport annuel présenté à l'Assemblée Générale.

Les documents préparatoires à l'Assemblée Générale qui se tiendra le 28 mai 2018 listés par l'article R. 225-83 et R. 225-73-1 du Code de commerce seront mis à disposition au plus tard le 21^{ème} jour précédant l'assemblée sur le site internet de la Société, en ce compris les projets de résolutions présentés par le Conseil d'Administration Un communiqué annonçant leur mise à disposition sera diffusé conformément à l'article 221-1 du règlement général de l'AMF.

6.4 Personnes responsables

Monsieur Frédéric Cren

Président-Directeur Général d'Inventiva S.A.

6.4.1 Attestation du responsable du document de référence

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que le rapport de gestion présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Le 9 avril 2018

Monsieur Frédéric Cren

Président-Directeur Général

6.4.2 Responsable de l'information financière

Monsieur Jean Volatier

Directeur administratif et financier

Adresse : 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France

Téléphone : +33 (0) 3 8044 75 28

Email : Jean.volatier@inventivapharma.com

6.5 Commissaires aux comptes

KPMG SA

2, avenue Gambetta

CS 60055

92066 Paris La Défense Cedex

Représenté par Monsieur Jean Gatinaud

KPMG SA a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 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.

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.

7 Assemblée Générale

7.1 Informations financières en normes françaises

7.1.1 Présentation des comptes annuels

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2017 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 6 879 799 euros au 31 décembre 2017 (7 972 729 euros au 31 décembre 2016).

Le bilan passif fait apparaître un montant des capitaux propres s'élevant à 63 972 872 euros au 31 décembre 2017 (29 460 421 euros au 31 décembre 2016).

Le montant total des dettes de la Société s'élève à 9 014 612 euros au 31 décembre 2017 (12 545 609 euros au 31 décembre 2016).

Le total des produits d'exploitation s'élève pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 à 7 411 833 euros (10 242 346 euros au 31 décembre 2016).

Le total des charges d'exploitation s'élève pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 à 31 622 321 euros (26 566 143 euros au 31 décembre 2016).

Les charges d'exploitation se répartissent comme suit :

	<u>2 017</u>	<u>2 016</u>
Autres achats de matières premières et autres approvisionnement	(40 166)	(34 130)
Autres achats et charges externes	(20 990 580)	(16 033 348)
Impôts et taxes	(251 492)	(226 879)
Salaires et traitements	(6 357 485)	(6 366 574)
Charges sociales	(2 518 217)	(2 402 354)
Dotations aux amortissements et aux provisions	(1 235 990)	(1 486 079)
Autres charges	(228 391)	(6 780)
TOTAL	(31 622 321)	(26 556 143)

Au 31 décembre 2017, l'impact de la comptabilisation des engagements de retraite dans les comptes annuels d'Inventiva est de 170 979 euros.

Le résultat opérationnel ressort à (-) 24 210 488 euros au 31 décembre 2017 contre (-) 16 313 797 euros en 2016.

Le résultat financier pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 s'est élevé à 231 384 euros (259 492 euros au 31 décembre 2016).

Les produits exceptionnels s'élèvent à 9 864 343 euros en 2017 (18 912 902 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 d'un crédit d'impôt recherche brut (d'un montant de 4 277 477 euros en 2017 contre 4 154 865 en 2016) et du crédit d'impôt compétitivité emploi (d'un montant de 140 766 euros en 2017 contre 134 691 euros en 2016), pour un total de crédit d'impôt s'élevant à 4 418 243 euros en 2017 (4 289 556 euros lors de l'exercice précédent), le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2017 se traduit par une perte de l'exercice de (-) 10 135 461 euros (contre un bénéfice de 5 595 737 euros au 31 décembre 2016).

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 6 520 816 euros et (-) 24 210 488 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 (contre 9 445 644 euros et (-) 16 313 797 euros au 31 décembre 2016). La production vendue est la résultante de deux partenariats de recherche conclus par la Société.

Le premier a été signé avec AbbVie au démarrage d'Inventiva. Il se traduit pour l'exercice 2017 par un chiffre d'affaires de 2 410 797 euros (contre 7 524 738 euros en 2016). Le chiffre d'affaires 2017 ne comprend pas de paiement d'étape, contrairement à celui de 2016 qui en comprenait deux pour un montant de 4 500 000 euros. Le chiffre d'affaires 2017 comprend la facturation des équivalents temps plein.

Le second partenariat a été signé en 2016 avec la société Boehringer Ingelheim. Il se traduit pour l'exercice 2017 par un chiffre d'affaires de 3 308 325 euros (contre 1 000 000 euros en 2016). Le chiffre d'affaires 2017 comprend un paiement d'étape de 2 500 000 euros. Ce paiement est intervenu au cours du second semestre 2017. Le reste du chiffre d'affaires réalisé en 2017 comprend la facturation des équivalents temps plein pour 641 600 euros et le solde du paiement initial réalisé en 2016 pour 166 666 euros.

La Société a également bénéficié en 2017 de 832 558 euros de subvention (ANR et Eurostars) contre 732 626 euros en 2016.

Le résultat exceptionnel atteint 9 090 214 euros en 2017 (contre 17 936 587 euros en 2016). Il est pour l'essentiel constitué des subventions exceptionnelles accordées par la société AbbVie. Les charges exceptionnelles sont principalement relatives à la levée de fonds ayant eu lieu sur l'exercice 2017. Les autres charges exceptionnelles sont liées à des cessions d'actifs.

La subvention d'équipement reçue de 8 366 818 euros perçue à la création d'Inventiva continue d'être reprise au même rythme d'amortissement que les immobilisations subventionnées (512 178 euros en 2017 contre 554 492 euros lors de l'exercice précédent).

Au 31 décembre 2017 il n'y a pas d'impôt sur les bénéfices dû (contre 3 713 455 euros au 31 décembre 2016). Le crédit d'impôt recherche quant à lui est de 4 277 477 euros (contre 4 154 865 euros en 2016).

Le résultat de l'exercice s'établit à (-) 10 135 461 euros en 2017 (contre 5 595 737 euros lors de l'exercice précédent).

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2017, le total de l'actif circulant s'élève à 67 451 172 euros dont un montant de trésorerie nette de 59 052 112 euros (respectivement 35 074 724 et 24 850 613 euros à la clôture de l'exercice précédent). Les dettes s'élèvent à 9 014 612 euros au 31 décembre 2017 (12 545 609 euros à la clôture de l'exercice précédent).

7.1.2 Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2017

1. Etats financiers

1.1. Bilan

1.1.1. Actif

En euros	31 décembre 2017			31 décembre 2016
	Brut	Amort / Provisions	Net	Net
Concessions, brevets et droits similaires	2 141 657	827 872	1 313 785	1 478 506
Autres immobilisations incorporelles	1 397 849	905 547	492 302	1 151 933
Immobilisations incorporelles	3 539 507	1 733 420	1 806 087	2 630 438
Terrains	172 000	-	172 000	172 000
Constructions	3 407 045	1 143 793	2 263 252	2 497 260
Instal. Techniques, matériel et out. Industriels	4 267 492	2 608 373	1 659 118	1 961 267
Autres immobilisations corporelles	1 023 261	668 430	354 831	324 419
Immobilisations en cours	66 970	-	66 970	2 600
Immobilisations corporelles	8 936 768	4 420 597	4 516 171	4 957 547
Immobilisations financières	628 865	71 324	557 542	384 744
ACTIF IMMOBILISE	13 105 140	6 225 340	6 879 799	7 972 729
Stocks	-	-	-	-
Clients et comptes rattachés	64 223	-	64 223	771 131
Fournisseurs débiteurs	70 736	-	70 736	87 778
Personnel	4 000	-	4 000	7 408
Etat, impôts sur les bénéfices	4 796 872	-	4 796 872	4 306 854
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	1 072 078	-	1 072 078	932 433
Autres créances	787 659	-	787 659	2 566 000
Avances et acomptes versés sur commandes	294 363	-	294 363	50 000
Valeur mobilières de placement	41 301 388	-	41 301 388	21 133 520
Disponibilités	17 750 724	-	17 750 724	3 717 093
Charges constatées d'avance	1 309 130	-	1 309 130	1 502 507
ACTIF CIRCULANT	67 451 172	-	67 451 172	35 074 724
Total Actif	80 556 312	6 225 340	74 330 972	43 047 453

1.1.2.Passif

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Capital social ou individuel	164 445	100 300
Prime d'émission, de fusion, d'apport	45 095 946	1
Réserve légale	39 020	39 020
Report à nouveau	24 604 174	19 008 437
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	- 10 135 461	5 595 737
Subventions d'investissement	4 204 748	4 716 926
Capitaux propres	63 972 872	29 460 421
Provision pour risques	477 494	346 408
Provisions pour charges	865 994	695 015
Provisions pour risques et charges	1 343 488	1 041 423
<i>Emprunts</i>	364 301	506 926
<i>Découverts et concours bancaires</i>	3 111	3 122
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	367 412	510 048
Emprunts et dettes financières divers	156 942	143 345
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 220 775	3 033 930
<i>Personnel</i>	976 263	1 126 602
<i>Organismes sociaux</i>	937 166	880 771
<i>Etat, impôts sur les bénéfices</i>	-	576 101
<i>Etat, taxes sur le chiffre d'affaires</i>	410 045	191 937
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	190 042	165 850
Dettes fiscales et sociales	2 513 516	2 941 261
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	243 640
Autres dettes	2 163 317	1 108 522
Produits constatés d'avance	592 650	4 564 862
DETTES	9 014 612	12 545 608
Total passif	74 330 972	43 047 453

1.2. Compte de résultat

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
PRODUITS		
Production vendue	6 520 816	9 445 644
Subvention d'exploitation	832 558	732 626
Autres produits	58 459	64 077
Total	7 411 833	10 242 346
CONSOMMATION MARCH & MAT	-	-
Achat de mp & autres approv.	(40 166)	(34 130)
Autres achats et charges externes	(20 990 580)	(16 033 348)
Total	(21 030 746)	(16 067 479)
MARGE SUR MARCH & MAT	(13 618 913)	(5 825 132)
CHARGES	-	-
Impôts, taxes et vers assim.	(251 492)	(226 879)
Salaires et traitements	(6 357 485)	(6 366 574)
Charges sociales	(2 518 217)	(2 402 354)
Amort. et provisions	(1 235 990)	(1 486 079)
Autres charges	(228 391)	(6 780)
Total	(10 591 575)	(10 488 666)
RESULTAT OPERATIONNEL	(24 210 488)	(16 313 798)
Produits financiers	341 260	381 848
Charges financières	(109 877)	(122 355)
RESULTAT FINANCIER	231 384	259 492
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(23 979 104)	(16 054 305)
Produits exceptionnels	9 864 343	18 912 902
Charges exceptionnelles	(774 129)	(976 315)
RESULTAT EXCEPTIONNEL	9 090 214	17 936 587
Impôt sur les bénéfices	4 753 429	3 713 455
RESULTAT DE L'EXERCICE	(10 135 461)	5 595 737

2. Annexe aux états financiers

2.1. Faits marquants

Introduction en bourse

En février 2017 Inventiva a réalisé avec succès son introduction en bourse sur Euronext Paris dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert (« **OPO** ») et d'un Placement Global. Le nombre total d'actions Inventiva offertes dans le cadre de son introduction en bourse s'élève à 5 706 577 actions ordinaires, représentant 36% du capital social, permettant à la Société de lever environ 48,5 M€ par voie d'augmentation de capital, après exercice partiel de la clause d'extension à hauteur de 357 122 actions, et exercice partiel de la clause de surallocation, à hauteur de 55 357 actions.

Le montant net des commissions bancaires (2,6 M€) a été reçu pour partie le 16 février 2017 puis le 16 mars 2017 (partie relative à l'option de surallocation).

Le prix définitif de l'OPO a été établi à 8,50 euros par action, portant la capitalisation boursière de la Société à environ 133,3 M€.

Le début des négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris est intervenu le 15 février 2017.

Dans le cadre de cette introduction en bourse, la Société a supporté sur l'exercice 2017, des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, à hauteur de 3,9 M€.

Avant l'exercice 2017, la Société avait commencé à supporter des coûts de transaction liés à la fois à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital pour un montant de 2,1 M€. Une partie de ces frais avait été différée et portée à l'actif du bilan en autres créances, dans le compte charges constatées d'avances pour un montant de 557,1 K€. Ces coûts ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée.

Ces coûts de transaction ont entraîné les impacts suivants sur les états financiers de l'exercice 2017 :

- les coûts de transaction directement attribuables à l'augmentation de capital ont été présentés en déduction de la prime d'émission pour un montant de 3,8 M€.
- les autres coûts de transaction qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital (mais qui sont attribuables à l'introduction en bourse) ont été passés en charges exceptionnelles pour un montant de 668,2 K€.

Les montants ci-dessus comprennent les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital, qui ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre le nombre d'actions émises dans le cadre de l'augmentation de capital par rapport au nombre d'actions existantes avant l'opération.

Contrat cadre de service de recherches conclu avec Abbvie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches pour une durée de 5 ans 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 Inventiva des honoraires de base d'environ 3 M€ 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. AbbVie est en droit de résilier ce Partenariat en cas d'inexécution grave par Inventiva d'une de ses obligations. La résiliation prendrait 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, Inventiva et AbbVie ont conclu diverses demandes de prestations portant sur plusieurs programmes de recherche dont les deux principaux sont : le projet ROR γ 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 ROR γ qu'Inventiva 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 Inventiva 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 ROR γ .

Au cours de l'exercice 2016, Inventiva 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 4,5 M€ dont un versement de 2 M€ sur l'exercice 2016 et un versement de 2,5 M€ le 10 février 2017. Ces paiements d'étape ont été reconnus en chiffre d'affaires sur l'exercice 2016 car leur fait générateur, qui est l'atteinte de résultats scientifiques précis prévus au contrat, était avéré au 31 décembre 2016.

En septembre 2017, Inventiva et AbbVie ont annoncé qu'Abbv-553, un antagoniste sélectif puissant de ROR- γ par voie orale qui faisait l'objet d'un essai clinique de Phase I dans le traitement du psoriasis modéré à sévère et avait donné lieu à plusieurs paiements d'étapes à Inventiva, a été arrêté. Une nouvelle collaboration visant à découvrir et développer de nouveaux antagonistes oraux de ROR- γ a ainsi été mise en place. À ce titre, Inventiva pourra recevoir une rémunération pour des prestations de recherche d'un montant non divulgué et des paiements d'étapes si un nouveau candidat était identifié. Inventiva sera aussi éligible à recevoir des paiements d'étapes au cours du développement clinique et de la commercialisation ainsi qu'à des redevances sur les ventes. Au titre de cette collaboration, Inventiva a perçu un chiffre d'affaires de 421 K€ correspondant à des revenus liés au financement des dépenses de R&D du programme.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie en 2017 par rapport à 2016 est en diminution, aucune rémunération liée à un jalon scientifique n'a été perçue en 2017.

Accord de recherche et de licence conclu avec Boehringer Ingelheim

Inventiva 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 K€ 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 Boehringer Ingelheim 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.

Sur l'exercice 2016, le chiffre d'affaires de 1 M€ euros réalisé avec Boehringer Ingelheim comprend les montants suivants:

- Paiement initial : Un montant de 333,3 K€ a été reconnu en chiffre d'affaires sur la période (sur un montant de paiement initial de 500 K€). 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 : 666,6 K€ de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme de recherche à partir du 2 Mai 2016.

Boehringer Ingelheim a exercé au mois de septembre 2017 son option pour développer conjointement de nouveaux traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'équipe de recherche conjointe a en effet validé une nouvelle cible et les données générées au cours du programme confirment un potentiel thérapeutique dans les pathologies fibrotiques. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été sélectionnée comme première indication à poursuivre. L'exercice de cette option par Boehringer Ingelheim a également déclenché le versement d'un premier paiement d'étape de 2,5 M€ à Inventiva. Ce paiement d'étape a été reconnu en chiffre d'affaires sur l'exercice 2017 car son fait générateur était avéré au 31 décembre 2017.

Sur l'exercice 2017, le chiffre d'affaires de 3,3 M€ réalisé avec Boehringer Ingelheim comprend les montants suivants:

- Paiement initial : 166,6 K€ de revenus ont été reconnus au titre de la part de la recherche des phases 1 et 2 réalisées sur la période allant du mois de janvier à avril 2017.
- Rémunération des ETP : 641,6 K€ de revenus ont été reconnus correspondant aux ETP mis à disposition du programme sur l'exercice.
- Paiement d'étape : l'exercice de l'option faisant suite à la validation d'une nouvelle cible pour le traitement de la fibrose a déclenché le versement d'un paiement de 2,5 M€ sur le second semestre 2017.

Le *Research Collaboration and Licence Agreement* avec Boehringer Ingelheim représente respectivement 50,7% et 10,6% du chiffre d'affaires de la société pour les exercices 2017 et 2016.

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus des Partenariats AbbVie et Boehringer Ingelheim et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 37,0% et 79,7% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2017 et 2016.

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 sur la taxe sur les salaires et sur le CIR est toujours en cours.

- **Taxe sur les salaires**

L'administration fiscale avait adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par Laboratoires Fournier SA (« **LFSA** ») (Groupe 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'élevait à 0,6 M€ (majorations et intérêts de retard compris).

Dans une proposition de rectification complémentaire envoyée le 28 juillet 2017, l'administration fiscale a étendu la rectification aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. En conséquence, le montant de la proposition de rectification atteint désormais un montant de 1,8 M€ hors

pénalités et intérêts de retard. Il est à noter que la taxe sur les salaires étant déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés, la rectification, si toutefois elle se concrétisait, amènerait une déduction d'impôt correspondante, calculée au taux d'IS applicable à la Société au cours des exercices faisant l'objet de la proposition de rectification. Le montant net d'impôt de la rectification s'élèverait donc à 1,2 M€.

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, LFSA s'est engagé à indemniser la Société dans les conditions qui y sont décrites à hauteur de 2 M€ maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. Cette garantie d'indemnisation couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement soit 5 années, de 2012 à 2017. Le risque maximum évalué par la société étant intégralement couvert par cette garantie d'indemnisation, aucune provision n'a été comptabilisée au bilan de la Société.

• **Crédit Impôt Recherche**

La Société a reçu fin 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 et qui conteste certains éléments de calcul du CIR.

Dès la clôture de l'exercice 2016 la Société avait considéré qu'une sortie de ressources liée à une obligation actuelle était probable. La Société avait estimé le montant de l'obligation à 346,4 K€ et en conséquence, avait comptabilisé une provision pour ce montant dans les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

La société a reçu une proposition de rectification envoyée le 28 juillet 2017 dont le montant s'élève à 1,8 M€ hors pénalités et intérêts de retard. Cette proposition concerne principalement :

- le caractère novateur de certaines prestations de sous-traitance
- l'exhaustivité de la documentation technique sur certains projets scientifiques éligibles
- l'éligibilité de certaines activités.

La Société a contesté cette proposition de rectification dans une réponse adressée à l'administration fiscale le 29 septembre 2017. Suite à une nouvelle estimation du risque, une provision complémentaire a été comptabilisée sur l'exercice 2017 pour un montant de 131 K€ ce qui porte la provision à 477,4 K€ au 31 décembre 2017. Le management estime que le montant provisionné correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de cette obligation à la date d'approbation des comptes par le Conseil d'administration de la Société. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification. La Société a engagé les voies de recours à sa disposition contre cette position.

Autres faits marquants

Lanifibranor (anciennement IVA 337)

Obtention de la dénomination commune internationale (DCI) « lanifibranor » pour IVA337, premier agoniste panPPAR α , δ et γ de nouvelle génération recevant le suffixe fibranor

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a attribué la dénomination commune internationale (DCI ou dénomination générique) « lanifibranor » à IVA337, le candidat-médicament le plus avancé d'Inventiva, actuellement en phase IIb de développement dans la sclérodermie systémique (SSc) et dans la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Lanifibranor est le premier agoniste pan-PPAR α , δ et γ de nouvelle génération à obtenir le suffixe « fibranor ».

Résultats positifs de l'étude de toxicité de 12 mois chez le primate avec lanifibranor : aucun signe clinique indésirable dont ceux habituellement liés aux PPAR γ n'ont été observés

En mai, la Société a annoncé les résultats d'une étude toxicologique de 12 mois menée avec lanifibranor chez des primates non humains. Au cours de la période de traitement et quelle que soit la dose, aucun des signes cliniques indésirables dont ceux habituellement liés aux PPAR γ n'a été observé. Inventiva mène également actuellement deux études de carcinogénicité de 24 mois chez des rongeurs dont elle a annoncé les premiers résultats chez le rat en mars 2018, et lorsque ces études seront terminées, la Société disposera alors mi-2018 du dossier toxicologique requis pour initier les études de phase III et demander les autorisations de mise sur le marché.

Pour le traitement de la NASH (Stéatohépatite non-alcoolique)

Étude Native de phase IIb pour le traitement de la NASH en cours en Europe, au Canada et en Australie

Lancée en février 2017, l'étude de Phase IIb NATIVE (*NASH Trial to Validate Lanifibranor Efficacy*) est un essai clinique multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, mené chez des patients souffrant de la NASH. L'étude visera notamment à démontrer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de lanifibranor (800 et 1 200 mg/jour) sur une durée de 24 semaines. Le recrutement progresse, mais est en retard par rapport au calendrier initial suite à une concurrence accrue pour le recrutement de patients dans les sites cliniques. En conséquence, la Société prévoit l'ouverture de nouveaux sites dans les pays où l'étude est actuellement en cours (Europe, Australie et Canada). Les résultats de l'étude sont désormais attendus pour le début de l'année 2019, au lieu de mi-2018 précédemment.

Présentation de données étayant le potentiel de lanifibranor comme traitement de la NASH, à l'occasion de l'International Liver Congress, le congrès annuel de l'European Association for the Study of the Liver (EASL)

Les travaux précliniques sur lanifibranor ont été présentés sous la forme d'un poster lors de l'International Liver CongressTM, qui s'est tenu en avril à Amsterdam. Les données démontrent que lanifibranor bloque le développement de la NASH par la normalisation de plusieurs paramètres métaboliques comme l'insulino-résistance, l'induction du catabolisme des acides gras par la β -oxydation et l'inhibition de l'inflammasome connu pour déclencher l'inflammation hépatique et la fibrose. De plus lanifibranor induit une forte réversion de la fibrose hépatique existante, grâce notamment à sa composante PPAR δ et γ .

Les données précliniques étayant le potentiel thérapeutique de lanifibranor dans le traitement de la NASH ont été publiées dans l'édition du 19 juin 2017 de la revue *Hepatology Communications*. Des présentations sur le programme d'Inventiva dans la NASH ont également été tenues lors du Paris

NASH Symposium en juillet dernier et d'autres seront programmées à l'occasion du NASH Summit Europe à Francfort, au mois d'octobre 2017.

Pour le traitement de la SS (Sclérodémie Systémique)

Recrutement est conforme au calendrier pour l'étude de Phase IIb FFAST avec lanifibranor dans la sclérodémie systémique

L'étude de Phase IIb FFAST (For A Systemic Sclerosis Treatment) avec lanifibranor dans le traitement de la sclérodémie systémique (SSc) compte désormais plus les 145 patients randomisés nécessaires à la conduite de l'étude. Le recrutement s'est opéré dans 47 centres cliniques répartis sur 10 pays. Les premiers résultats de l'étude sont attendus, comme prévu, au premier semestre 2019. L'étude FFAST mesure l'évolution du score de Rodnan modifié sur 48 semaines avec deux doses de lanifibranor contre placebo.

Le DSMB recommande que l'étude se poursuive sans aucun changement. Les principaux résultats sont attendus début 2019.

Odiparcil (anciennement IVA 336)

Recrutement du premier patient dans l'étude de Phase IIa iMProveS relative à odiparcil pour les patients atteints de MPS VI.

L'étude clinique iMProveS sera une étude d'une durée de 26 semaines destinée à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'odiparcil chez 24 patients adultes atteints de MPS VI. Elle sera conduite dans deux centres cliniques européens. En cas de résultats positifs, Inventiva prévoit la réalisation d'une étude pivot de Phase III avec odiparcil dans la MPS VI.

Démarrage aux États-Unis de l'étude de biomarqueurs pour odiparcil.

En marge du programme clinique avec odiparcil, Inventiva réalise une étude non interventionnelle au Children's Hospital and Research Center d'Oakland (États-Unis) sous la supervision du Professeur Paul Harmatz. L'objectif de cette étude est de déterminer si la mesure de l'accumulation de GAG (glycosaminoglycans) dans les leucocytes est un marqueur biologique d'efficacité potentiel. Elle devrait s'achever en septembre et les résultats devraient être publiés avant la fin de l'année en cours.

Renforcement des droits de propriété intellectuelle d'odiparcil aux États-Unis.

En février 2017, un brevet a été délivré aux États-Unis, protégeant l'utilisation d'odiparcil dans le traitement de la MPS VI. Après la délivrance de ce même brevet dans 30 pays européens, l'exclusivité d'exploitation d'odiparcil sur tous ses marchés clés est ainsi assurée pour Inventiva jusqu'en octobre 2034. Inventiva a par ailleurs déposé plusieurs demandes de brevets divisionnaires en Europe et aux États-Unis afin de protéger l'utilisation d'odiparcil dans le traitement d'autres formes de mucopolysaccharidoses (MPS). Ces demandes de brevets ont été approuvées en Europe et sont actuellement examinées aux États-Unis.

Inclusion du premier patient

La Société annonce l'inclusion du premier patient dans son étude de phase Iia (iMProveS) menée avec odiparacil dans le traitement de la MPS. L'inclusion de 24 patients est prévue, répartis dans deux centres cliniques. Les résultats de cette étude sont attendus pour le premier trimestre 2019.

Contrat de liquidité

Le 22 février 2017 suite à l'entrée de la Société sur le marché côté d'Euronext, la Société a conclu un contrat de liquidité avec Oddo BVF. Les dispositions de ce contrat de liquidité sont conformes à la décision du 21 mars 2011 de l'AMF liée à l'actualisation des pratiques de marché relative au contrat de liquidité. Dans le cadre de ce contrat Oddo BVF a ainsi l'autorisation d'acheter et de revendre, sans ingérence d'Inventiva, des actions propres de la Société afin de garantir leur liquidité sur le marché Euronext pendant les 3 prochaines années.

Nouveaux plans d'attribution de BSA et d'AGA

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 82 300 actions gratuites (les « **AGA 2017-1** »), dont 2 400 ont été annulées depuis l'attribution ;
- 60 000 actions gratuites (les « **AGA 2017-2** »).

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1,
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2,
- Une période de conservation d'un an,
- Une condition de présence,
- Aucune condition de performance.

Le 29 mai 2017, le Conseil d'Administration de la Société a attribué 195 000 BSA (les « **BSA 2017** ») à des membres du Conseil d'Administration. Les BSA 2017 sont des options de souscription d'actions sans condition de performance. Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.

Au 29 mai 2017, la juste valeur des BSA a été estimée à partir du modèle de Black & Scholes avec les hypothèses suivantes :

- Valeur du sous-jacent au 29 Mai 2017 ;
- Volatilité observée sur deux échantillons de sociétés cotées comparables ;
- Durée de vie économique (milieu de la période d'exercice).

Les BSA 2017 sont exerçables au plus tard le 29 mai 2027 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 6,675 euros. Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Cession d'un actif immobilier

La Société a cédé un actif immobilier au cours du premier semestre 2017. Le contrôle (via un contrat de viager immobilier) de cette maison à usage d'habitation avait été transféré à la Société dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement (tel que décrit ci-avant) conclu le 27 Août 2012. La cession à un tiers intervenue le 5 mai 2017 a entraîné la constatation d'une plus-value de cession d'un montant de 228,4 K€.

2.2. Changements de méthodes comptables

Suite au changement de réglementation comptable applicable aux comptes statutaires à partir du 01/01/2017 (application du règlement ANC n° 2015-05), en l'absence de couverture, les écarts de conversion sont comptabilisés en résultat opérationnel et non plus en résultat financier.

2.3. 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 sont comptabilisés en charge d'exploitation.

Les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement
- Intention d'achever le programme et le mettre en service
- Capacité à commercialiser le produit
- Capacité à générer des avantages économiques futurs
- Disponibilité des ressources techniques, financières et autres pour achever le programme
- Evaluation fiable des dépenses de développement

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, Inventiva considère que les 6 critères édictés ci-dessus ne seront remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d'utilisation
- Des composants chimiques qui 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 237 K€. Elles ont la nature de compte à terme rémunérés ou non.

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

2.3.8. Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires

Accords de collaboration et licences

A la date du présent document de référence, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de R&D conclus avec les sociétés pharmaceutiques AbbVie et Boehringer Ingelheim (se référer à la note 2.1.2 « *Faits Marquants* »). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, tels que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement pré-définis, des paiements forfaitaires de financement de frais de R&D et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature des contrats, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la signature des contrats, lorsque les deux conditions cumulatives suivantes sont remplies : les montants sont non remboursables et la Société n'a pas d'engagement de développement futur. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques.

Les paiements d'étape représentent des montants reçus de partenaires dans le cadre de ces accords de collaboration. Leur versement dépend de la réalisation de certains objectifs scientifiques, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à leur règlement par le tiers devant être levées par Inventiva. Les faits générateurs peuvent être des résultats scientifiques obtenus par la société ou par le partenaire ou encore des approbations réglementaires ou la commercialisation de produits issus des travaux de développement réalisés dans le cadre de l'accord.

Les revenus liés au financement des frais de R&D, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés au fur et à mesure de l'enregistrement des dépenses.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit de la Société à un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties. Ils sont comptabilisés selon la méthode de la comptabilité d'engagement selon les termes de l'accord de collaboration lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée.

Ventes de produits et services

Les revenus provenant de la vente de produits et de services sont comptabilisés lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur. La Société comptabilise en chiffre d'affaires également les revenus des prestations de services de recherches lorsque ces services sont rendus ou en fonction du temps passé ou de façon proportionnelle à la durée du contrat en cas de paiement d'un montant fixe.

Facturation des loyers et charges locatives

Les revenus relatifs aux baux contractés par Inventiva sont facturés mensuellement et sont le reflet des échéanciers prévus aux contrats.

2.3.9. Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par Inventiva antérieurement au changement de réglementation. Elle sous-traite une partie importante de ses activités de R&D à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes corroborées par des analyses internes.

2.3.10. 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 conformément à ce que prévoit le PCG.

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.

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 1.30 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;

- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche d'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, BSA et AGA.

L'évolution des plans sur la période est décrite dans les paragraphes ci-après.

Caractéristiques des plans de BSPCE

<u>BSPCE - Quantités</u>	Date octroi	Prix d'exercice	En cours 31 décembre 2016	Créés	Exercés	Perdus	En cours 31 décembre 2017	Nb d'actions potentielles
Plan 2013	13/12/2013	0,59	835 500	-	(468 000)	(210 000)	157 500	157 500
Plan 2015	25/05/2015	0,67	219 600	-	(89 900)	(70 700)	59 000	59 000
TOTAL par année			1 055 100	-	(557 900)	(280 700)	216 500	216 500

Au 31 décembre 2017, les BSPCE en cours sont au nombre de 216 500, 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 :

- 0,59 euros, dont 0,575 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013
- 0,67 euros, dont 0,66 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

Au cours de l'exercice 2017, la variation des BSPCE se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 557 900 BSPCE par les salariés de la Société dans la période du 20 au 27 mars 2017. En conséquence 557 900 actions nouvelles ont été émises.

L'annulation de 245 500 BSPCE 2013-1 correspondant à une tranche du plan conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 M€. Cette condition de performance n'étant pas remplie, les bons ont été annulés..

Caractéristiques du plan de BSA

<u>BSA - Quantités</u>	Date octroi	Prix d'exercice	En cours 31 décembre 2016	Créés	Exercés	Perdus	En cours 31 décembre 2017	Nb d'actions potentielles
Plan 2015	29/05/2015	0,67	150 000	-	(150 000)	-	-	-
Plan 2017	29/05/2017	0,53	-	195 000	-	-	195 000	195 000
TOTAL par année			150 000	195 000	(150 000)	-	195 000	195 000

Au 31 décembre 2017, les BSA en cours sont au nombre de 195 000, 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 pour les BSA attribués en 2015
- 0,53 euros, dont 0,52 euros de prime d'émission pour les BSA attribués en 2017

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.

L'exercice des BSA correspond à l'intégralité des BSA du Plan 2015 exercés par la société ISLS Consulting le 20 mars 2017. Cette société est devenue consécutivement propriétaire de 150 000 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros.

Caractéristiques du plan d'AGA

<u>AGA - Quantités</u>	<u>Date octroi</u>	<u>Prix d'exercice</u>	<u>En cours 31 décembre 2016</u>	<u>Créés</u>	<u>Exercés</u>	<u>Perdus</u>	<u>En cours 31 décembre 2017</u>	<u>Nb d'actions potentielles</u>
Plan 2017 - 1	18/04/2017	7,35	-	82 300	-	(2 400)	79 900	79 900
Plan 2017 - 2	18/04/2017	7,35	-	60 000	-	-	60 000	60 000
TOTAL par année			-	142 300	-	(2 400)	139 900	139 900

Le 18 Avril 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 82 300 actions gratuites (les « AGA 2017-1 »), dont 2400 ont été annulées depuis l'attribution ;
- 60 000 actions gratuites (les « AGA 2017-2 »).

Les plans ont les caractéristiques suivantes :

- Une période d'acquisition de deux ans pour les AGA 2017-1,
- Une période d'acquisition d'un an pour les AGA 2017-2,
- Une période de conservation d'un an,
- Une condition de présence,
- Aucune condition de performance.

Une charge à payer relative à la contribution patronale de ces AGA a été enregistrée sur l'exercice 2017 pour un montant de 103,8 K€.

Au 31 décembre 2017, les AGA sont au nombre de 139 900. Les AGA 2017 – 1 sont exerçables sous condition de présence à partir du 18 avril 2019 et au plus tard le 18 avril 2020. Les AGA 2017 – 2 sont exerçables sous condition de présence à partir du 18 avril 2018 et au plus tard le 18 avril 2021.

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 se calcule en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Au 31 décembre 2017, certains instruments de capitaux propres sont considérés comme dilutifs. L'impact de cette dilution n'est pas significatif.

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	2017 pré IPO	2017 post IPO	TOTAL
Immobilisations incorporelles	137 240	419 898	3 327 320	(3 884 458)	-
Prime Emission			-	3 884 458	3 884 458
Charges exceptionnelles	635 230	970 039	677 910	-	2 283 179
Total	772 470	1 389 937	4 005 230	-	6 167 637

**Se référer à la note 2.5.9 sur la variation des capitaux propres*

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté depuis 2015 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 réalisée en 2017 ont été déduits des capitaux propres une fois l'augmentation de capital réalisée ; et
- les autres coûts de transaction marginaux qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital ont été passés en charges exceptionnelles.

2.4.3. Crédit d'impôt compétitivité emploi

Le CICE 2016 a servi au financement de matériel de recherche. Pour 2017 le CICE s'élève à 140,7 K€.

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.

L'évaluation du montant du Crédit d'Impôt Recherche est basée sur les dépenses internes et externes supportées par Inventiva pendant l'exercice. Seules les dépenses de recherche éligibles sont prises en compte dans le calcul de ce crédit d'impôt.

Inventiva bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assurée qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

Elle a reçu le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche de l'année 2016 pour un montant de 3,68 M€ (après imputation de l'impôt société dû) au cours de l'année 2017. Elle demandera le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche 2017, d'un montant de 4,23 M€, courant 2018 au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur.

2.4.5. Report en arrière des déficits fiscaux

Pour la première fois depuis sa création, Inventiva constate un déficit fiscal. Parmi les possibilités offertes par le Code Général des Impôts, Inventiva a choisi d'opter pour un report en arrière d'une partie de ce déficit.

Le déficit reportable en arrière est plafonné à 1 M€. Au 31 décembre 2017, Inventiva remplit toutes les conditions nécessaires à ce report en arrière et a enregistré une créance appelée « Créance de carry-back » pour un montant de 333,3 K€, se décomposant de la manière suivante : $1 \text{ M€} * 33,33\%$ (soit le taux de l'impôt sur les sociétés applicable aux exercices au cours desquels Inventiva avait réalisé un bénéfice fiscal).

Au 31 décembre 2017, cette créance est inscrite à l'actif du bilan. Elle pourra être utilisée pour le paiement de l'IS dû au titre des exercices clos au cours des cinq années suivant 2017. En cas de non imputation au terme d'un délai de 5 ans, Inventiva pourra demander le remboursement de cette créance.

2.4.6. Engagement hors bilan

Engagements reçus

Ligne de découvert autorisé - résiliée en 2017

La Société disposait d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 000 euros auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêts était de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice 2017. Elle a été résiliée au mois de mai 2017.

Ligne de découvert autorisé – 2 - résiliée en 2017

En 2016, la Société avait conclu un contrat de découvert avec le Crédit Agricole qui se matérialisait 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 était assorti du nantissement de 34.080 parts d'OPCVM déjà détenues au 31 décembre 2015, pour une valeur de 502,8 K€ qui a été levé en 2017.

Ce contrat a été résilié au mois de mai 2017.

Ligne de découvert autorisé – 3 - résiliée en 2017

En 2016, la Société avait conclu un contrat de découvert avec la Société Générale d'un montant de deux millions d'euros. Une somme de deux millions d'euros était bloquée au compte à terme par la Société Générale à titre de nantissement de créance qui a été levé en 2017.

Ce contrat a été résilié au mois de juin 2017.

Contrats de mise à disposition de locaux et équipements

En 2015, la Société s'est engagée envers deux autres sociétés (Novolyze et Genoway) à mettre à disposition des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter de fin 2015. Ces contrats ont été l'objet d'avenants visant notamment à prolonger la durée du bail. Les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 494,7 K€ au 31 décembre 2017.

En 2016, Inventiva s'est engagée auprès d'une troisième société (Synthecob) à mettre à sa disposition des locaux et des équipements pour une durée de 24 mois à compter du 1^{er} avril 2016. Cet engagement a fait l'objet d'un avenant dans le courant de l'exercice 2017. Les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 58,7 K€ au 31 décembre 2017.

Engagements donnés

Néant

2.4.7. Evènements post-clôture

Nouveaux plans d'attribution de BSA et d'AGA

Le 26 janvier 2018, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de l'attribution de 2 plans d'émissions d'actions gratuites à certains salariés de la Société :

- 10 000 actions gratuites (les « AGA 2018-1 »);
- 65 700 actions gratuites (les « AGA 2018-2 »).

Les plans ont les mêmes caractéristiques que ceux attribués par le Conseil d'administration du 18 Avril 2017.

2.4.8.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	2017	2016
Salaires et traitements	522 763	560 731
Avantages en nature	41 618	39 574
Charges sur engagements de retraite	37 005	22 382
Paiements fondés sur des actions	-	-
TOTAL	601 386	622 687

Pour l'année 2016, les avantages en nature ont aussi été inclus sur la ligne Salaires et traitements.

2.5. Notes relatives au bilan

2.5.1. Immobilisations

En euros	1 janvier 2017	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2017
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 989 124	107 521	557 138	3 539 507
Immobilisations incorporelles brutes	3 989 124	107 521	557 138	3 539 507
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 289 706	-	50 000	3 239 706
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	167 339	-	-	167 339
Installations techniques, matériel et outillage	4 197 985	91 968	22 461	4 267 492
Installations générales, agencements, aménagements	432 642	8 742	-	441 384
Matériel de bureau, informatique, mobilier	442 439	152 828	13 390	581 877
Immobilisations corporelles en cours	2 600	66 970	2 600	66 970
Immobilisations corporelles brutes	8 704 711	320 508	88 451	8 936 768
Avances et acomptes	-	-	-	-
Participations évaluées selon la méthode de mise en équivalence	-	-	-	-
Autres participations	-	-	-	-
Créances rattachées à des participations	-	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	-	-	-
Prêts	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	385 953	544 402	301 490	628 865
Immobilisations financières brutes	385 953	544 402	301 490	628 865
TOTAL GENERAL	13 079 788	972 431	947 080	13 105 139

2.5.2. Amortissements

En euros	1 janvier 2017	Dotations	Reprises	31 décembre 2017
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	(1 358 686)	(374 734)	-	(1 733 420)
Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles	(1 358 686)	(374 734)	-	(1 733 420)
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	(915 488)	(197 132)	23 447	(1 089 173)
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	(44 297)	(10 323)	-	(54 620)
Installations techniques, matériel et outillage	(2 236 718)	(391 556)	19 900	(2 608 373)
Installations générales, agencements, aménagements	(286 038)	(58 032)	-	(344 070)
Matériel de transport	-	-	-	-
Matériel de bureau, informatique, mobilier	(264 624)	(73 128)	13 390	(324 362)
Emballages récupérables et divers	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles	(3 747 164)	(730 172)	56 737	(4 420 599)
TOTAL GENERAL	(5 105 850)	(1 104 906)	56 737	(6 154 018)

2.5.3. Immobilisations financières. Contrat de liquidité

	2 017	2 016
Compte espèces	103 155	
Compte titres	288 678	
Dépréciation sur compte titres	(71 324)	
Total	320 510	-

2.5.4.Créances et dettes

31 décembre 2017

Etat des créances	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	628 865		628 865
Clients douteux ou litigieux		-	-
Autres créances clients	64 223	64 223	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	4 000	-	4 000
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	-	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	4 796 872	4 463 539	333 333
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	1 072 078	1 072 078	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-
Autres créances	787 659	239 235	548 424
Débiteurs divers	294 363	244 363	50 000
Charges constatées d'avance	1 309 130	1 298 059	11 071
Créances	8 957 190	7 381 497	1 575 693
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

31 décembre 2017

Etat des dettes	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an	plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles				

	-	-	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-	-	-
Emprunts et dettes à 1 an maximum à l'origine	-	-	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	364 301	144 369	219 933	-
Emprunts et dettes financières divers	156 942	114 653	42 289	-
Fournisseurs et comptes rattachés	3 220 775	3 220 775	-	-
Personnel et comptes rattachés	976 263	976 263	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	937 166	937 166	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	410 045	410 045	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	190 042	190 042	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-	-
Autres dettes	2 163 317	2 163 317	-	-
Dettes représentatives de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	592 650	592 650	-	-
Dettes	9 011 501	8 749 279	262 222	-
Emprunts souscrits en cours d'exercice	-	-	-	-
Emprunts remboursés en cours d'exercice	142 624	-	-	-
Emprunts et dettes contractés auprès d'associés	-	-	-	-

2.5.5.Détail des Valeurs mobilières de placement

En 2017, les placements ont évolués de la manière suivante :

Banques	Dates signatures	Nature produit	Durée	01/01/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2017
SG	12/10/2015	CAT	indéterminée	5 000 000	-	-	5 000 000
CA	07/06/2017	OPCVM	indéterminée	-	4 047 973	-	4 047 973
CA	07/06/2017	OPCVM	indéterminée	-	996 852	-	996 852
CA	24/11/2016	CAT	12 mois	8 372 000		(8 372 000)	-
CA	02/06/2017	CAT	24 mois	-	5 000 000		5 000 000
CIC	23/12/2016	CAT	18 mois	1 600 000	-	(1 600 000)	-
CIC	31/05/2017	CAT	12 mois	-	7 750 000	-	7 750 000
CIC	31/05/2017	CAT	18 mois	-	8 756 563	-	8 756 563
CIC	31/05/2017	CAT	24 mois	-	9 750 000	-	9 750 000
Total				14 972 000	36 301 388	(9 972 000)	41 301 388

2.5.6.Détail des produits à recevoir

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Clients - Factures à émettre	-	-
Clients et comptes rattachés	-	-
Charges sociales	2 272	786
Fournisseurs - avoirs à recevoir	47 251	56 893
Autres créances	49 523	57 680
Divers - Produits à recevoir	-	2 566 000
Intérêts courus à recevoir	22 274	18 059
Banques, établissements financiers	22 274	18 059
Produits à recevoir	71 797	2 641 739

2.5.7.Détail des charges à payer

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Fournisseurs - Factures à recevoir	431 358	511 025
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	431 358	511 025
Fournisseurs d'immobilisation - Factures à recevoir	-	243 640
Dettes sur immobilisations	-	243 640
Provision congés payés	450 349	459 212
Provision repos mensuel	8 573	-
Provision bonus	411 871	337 738
Dettes sur intéressement	105 470	241 072
Personnel - salaires à payer	-	88 580
Provision charges congés payés	191 984	197 094
Provision charges repos mensuel	3 655	-
Personnel - charges sur salaires à payer	300 573	231 854
Etat - charges à payer	166 178	165 850
Dettes fiscales et sociales	1 638 653	1 721 400
Divers charges à payer	-	21 664
Avoirs à établir & RRR à accorder	2 400	-
Charges à payer Etudes cliniques FASST	562 017	465 604
Charges à payer Etudes cliniques Native	204 672	-
Charges à payer projets scientifiques	1 137 085	402 994
Charges à payer frais généraux	251 142	218 260
Charges à payer Etudes cliniques FASST		
Autres dettes	2 157 316	1 108 522
Intérêts courus à payer	3 111	3 122
Intérêts courus sur disponibilités	3 111	3 122
Charges à payer	4 230 437	3 587 709

2.5.8.Détail des charges et produits constatés d'avance

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Charges constatées d'avance - exploitation	1 309 130	1 502 507
CCA d'exploitation	1 309 130	1 502 507

En euros	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Produits constatés d'avance - exploitation	592 650	1 678 435
PCA d'exploitation	592 650	1 678 435
Produits constatés d'avance - exceptionnel	-	2 886 427
PCA d'exploitation	-	2 886 427
TOTAL PCA	592 650	4 564 862

La subvention exceptionnelle relative au contrat APA signé avec AbbVie a pris fin le 27 août 2017. Par conséquent, plus aucun produit constaté d'avance n'est à enregistrer à la clôture du 31 décembre 2017.

2.5.9.Tableau de variation des capitaux propres

En euros	Montant début d'exercice	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Capital souscrit versé	100 300	64 145	-	164 445
Prime émission	-	48 876 273	(3 884 458)	44 991 815
Bon souscription actions	1	104 130		104 131
Résultat	5 595 737	(10 135 461)	(5 595 737)	(10 135 461)
Réserve légale	39 020	-	-	39 020
Report à nouveau	19 008 437	5 595 737	-	24 604 174
Subvention d'équipement reçue	8 366 818	-	-	8 366 818
Subvention inscrite au résultat	(3 649 892)	(512 178)	-	(4 162 070)
Capitaux propres	29 460 421	43 992 645	(9 480 195)	63 972 871

2.5.10. 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	6 414 477		0,01 euros

2.5.11. Provisions pour risques et charges

En euros	1 janvier 2017	Augmentation	Diminution	31 décembre 2017
Indemnité départ retraite	695 015	170 979	-	865 994
Provision pour impôt	346 408	131 086	-	477 494
Provisions R&C	1 041 423	302 065	-	1 343 488

2.5.12. Emprunts

En 2015, la Société a souscrit 3 emprunts.

- Un emprunt de 285,0 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 1,32%, et à remboursement constant sur 60 mois auprès du Crédit Agricole a été souscrit le 23 avril 2015. Le nantissement de cet emprunt a été levé en 2017 ;
- un emprunt de 178,3 K€ 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 ; et
- un emprunt de 254,0 K€ 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 285 000 euros	192 081		58 933	56 740	2 193	135 341	57 494	77 847	
CIC 178 300 euros	123 278		37 036	35 430	1 606	87 848	35 965	51 883	
SG 254 000 euros	191 567		51 971	50 454	1 516	141 113	50 910	90 203	
Autre dette	117 556		2 903	2 903	0	114 653	114 653	0	
TOTAL	624 482	0	150 843	145 528	5 316	478 954	259 022	219 932	0

Aucun nouvel emprunt n'a été souscrit sur 2017.

La partie autre dette, correspondant à un contrat de garantie signé avec la Coface a été remboursée intégralement au premier trimestre 2018.

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	2017	2016
US	2 410 797	7 537 738
UE	3 308 325	1 079 524
France	801 694	828 382
Reste du Monde	-	-
TOTAL	6 520 816	9 445 644

Ventilation chiffre d'affaires par nature	2017	2016
AbbVie	2 410 797	7 524 738
Boehringer Ingelheim (BI)	3 308 325	1 000 008
Autres chiffre d'affaires lié à la recherche	533 421	736 479
Divers (dont locations)	268 273	184 419
TOTAL	6 520 816	9 445 644

Se référer au paragraphe des autres faits marquants pour une analyse complète de ce poste.

2.6.2.Charges et produits exceptionnels

Nature des charges	31 décembre 2017
Honoraires relatifs au projet de financement	677 910
Pénalités - amendes	900
Valeur nette comptable des actifs cédés	29 114
Malis sur contrat liquidités	26 205
Autres charges exceptionnelles	40 000
TOTAL GENERAL	774 129

Nature des produits	31 décembre 2017
Subvention exceptionnelle	9 071 627
QP subvention équipements virée au compte de résultat	512 178
Cession actifs	262 500
Bonis sur contrat liquidités	18 038
TOTAL GENERAL	9 864 343

2.6.3. Transferts de charges

Nature des transferts	Montants
Avantages en nature	43 160
Remboursement assurance	
OPCA refacturation formations	3 968
Subvention Pôle emploi	5 000
Prime apprentissage	2 000
Remboursement Apgis-mutuelle prévoyance	4 760
Divers	- 473
TOTAL GENERAL	58 415

2.6.4. Subventions perçues

Subvention sur programmes de R&D	2017	2016
ANR	177 882	159 683
Eurostars	654 676	572 943
Divers	-	-
TOTAL	832 558	732 626

2.6.5. Autres achats et charges externes

	2 017	2 016
	<hr/>	<hr/>
Dépenses énergétiques (eau, chauffage...)	628 632	637 830
Fournitures consommables laboratoires et frais de port	2 095 362	2 520 583
Sous-traitance frais généraux	72 403	85 656
Dépenses de locations	55 491	52 718
Dépenses d'entretien	1 816 980	1 815 226
Assurances (dont cliniques)	277 419	200 327
Sous-traitances scientifiques (dont brevets)	13 484 072	9 072 021
Dépenses de documentation	139 494	157 440
Personnel et services extérieurs	1 665 669	914 798
Dépenses de réceptions, communication, déplacement	755 057	576 751
TOTAL	<hr/> 20 990 580 <hr/>	<hr/> 16 033 348 <hr/>

La variation significative enregistrée sur ce poste du compte de résultat s'explique sur les dépenses de sous-traitance scientifique et de personnel extérieur (poste honoraires). Les écarts entre les deux années sont respectivement de 4,4 M€ et 750,8 K€.

La variation des dépenses de sous-traitance scientifique s'explique principalement par la hausse des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de développement lanifibranor et odiparcil (cf paragraphe Faits marquants).

La variation des dépenses d'honoraires s'explique principalement par le passage en société cotée d'Inventiva notamment les frais d'avocat encourus pour le changement de statut juridique de la société ainsi qu'aux frais supplémentaires supportés dans le cadre du contrôle fiscal.

2.6.6.Effectif moyen

	Effectif	Personnel salarié	Personnel mis à disposition
	Cadres	47,62	
	Cadres dirigeants	2,00	
31/12/2017	Employés	2,80	4,30
	Ouvriers	2,00	3,70
	Techniciens / Agents de maîtrise	49,66	
	TOTAL GENERAL	104,08	8,00

	Effectif	Personnel salarié	Personnel mis à disposition
	Cadres	46,26	
	Cadres dirigeants	2,00	
31/12/2016	Employés	2,69	4,30
	Ouvriers	2,00	3,70
	Techniciens / Agents de maîtrise	55,94	
	TOTAL GENERAL	108,89	8,00

2.6.7. Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Répartition	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	(23 979 104)	4 753 429	(19 225 675)
	9 090		9 090
Résultat exceptionnel à court terme	214	-	214
TOTAL GENERAL	(14 888 890)	4 753 429	(10 135 461)

2.6.8. Détail de l'impôt et des crédits d'impôt

Impôt sur le résultat	2017	2016
Charge d'IS (dont RI mécénats)	1 853	(576 101)
Produit de CIR	4 277 477	4 154 865
Produit de CICE	140 766	134 691
Produit de report en arrière des déficits	333 333	-
TOTAL	4 753 429	3 713 455

2.6.9. Honoraires Commissaires aux Comptes

	2017	%	2016	%
Honoraires de certification des comptes				
- Emetteur	126 040	46%	132 000	38%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	126 040	46%	132 000	38%
Services autres que la certification des comptes (1)				
- Emetteur	77 210	12%	215 000	62%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	77 210	12%	215 000	62%
Total Honoraires	203 250	59%	347 000	100%

(1) La nature des services autres que la certification des comptes fournis par le CAC à l'entité comprend notamment :

- L'attestation portant sur des données environnementales, sociales et sociétales
- Les attestations portant sur les dépenses des programmes de recherche
- L'audit des comptes sociaux annuels établis selon les normes IFRS

7.1.3 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes 2017 en normes françaises

Exercice clos le 31 décembre 2017

Mesdames, Messieurs,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point suivant exposé dans la note 2.2 « Changement de méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels concernant le nouveau règlement ANC n° 2015-05 du 2 juillet 2015 relatif aux opérations en devises réalisées en absence de couverture, applicable à compter du 1er janvier 2017.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Risques fiscaux relatifs au contrôle fiscal en cours

Notes 2.1 et 2.5.11 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

La société Inventiva est en désaccord avec l'administration fiscale française, concernant les points suivants :

- la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée en 2012 par la société Laboratoires Fournier S.A. « LFSA » (Groupe Abbott) dans le cadre de l'« Asset Purchase Agreement » au regard de la taxe sur les salaires pour les années 2013 à 2015 ;
- la remise en cause de certains éléments de calcul du Crédit d'Impôt Recherche pour les exercices 2013 à 2015.

Pour le premier point, le montant net d'impôt de la rectification se monte à 1,8 million d'euros hors pénalités et intérêts de retard. La société conteste ce redressement en totalité. Par ailleurs, aux termes d'un « Additional Agreement » annexé à l'« Asset Purchase Agreement », LFSA s'est engagée à indemniser la société pour un montant maximum de 2,0 millions d'euros au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement comptable de la subvention versée par LFSA sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites. Cette garantie d'indemnisation couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement soit 5 années, de 2012 à 2017. Par conséquent, aucune provision n'a été comptabilisée au bilan de la société au 31 décembre 2017.

Pour le second point, le montant net d'impôt de la rectification se monte à 1,8 million d'euros hors pénalités et intérêts de retard. La société conteste ce redressement en partie, et a constitué dès le 31 décembre 2016 une provision d'un montant de 346 milliers d'euros. En 2017, suite à une nouvelle estimation de la direction, une provision complémentaire de 131 milliers d'euros a été comptabilisée, ce qui conduit à une provision totale de 477 milliers d'euros au bilan de la société au 31 décembre 2017.

Compte tenu de l'exposition de la société dans ce contrôle et du jugement exercé par la direction dans l'estimation des risques et des montants comptabilisés, nous avons considéré que l'évaluation des risques fiscaux relatifs au contrôle fiscal en cours constitue un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons apprécié le caractère raisonnable des estimations retenues par la direction pour déterminer la provision pour risques fiscaux relative au contrôle fiscal en cours engagé par l'administration fiscale française. À ce titre, nous avons :

- mené des entretiens auprès de la direction générale afin d'apprécier l'état actuel des investigations menées et des redressements notifiés par l'administration fiscale française ;
- consulté les correspondances récentes entre la société et l'administration fiscale française ;
- pris connaissance de la correspondance sur ce sujet entre la société et ses avocats ;

- analysé les informations sur les procédures en cours et leurs conséquences financières probables qui nous ont été communiquées par les avocats de la société en réponse à nos demandes de confirmations ;
- procédé à une revue critique des estimations et positions retenues par la direction.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.1 et 2.5.11 de l'annexe aux comptes annuels.

Reconnaissance des revenus liés aux contrats de collaboration avec les sociétés Abbvie et Boehringer Ingelheim

Notes 2.1 et 2.3.8 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

Dans le cadre de son activité de recherche et développement, la société a conclu deux contrats de collaboration significatifs :

- en mai 2016, la société Inventiva a conclu un accord de licence et de partenariat pluriannuel de recherche et développement avec la société Boehringer Ingelheim (« BI »). Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise de la société Inventiva pour développer de nouveaux traitements dans les maladies fibrotiques. En contrepartie des prestations de recherche, la société Inventiva sera éligible à recevoir des paiements d'étapes au cours du développement clinique et de la commercialisation tel qu'indiqué dans la note 2.1. En septembre 2017, BI a exercé son option pour développer conjointement de nouveaux traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique, déclenchant un paiement d'étape de 2,5 millions d'euros qui a été reconnu en chiffre d'affaires sur l'exercice, en application de la méthode de constatation du chiffre d'affaires décrite dans la note 2.3.8 ;
- en septembre 2017, les sociétés Inventiva et Abbvie ont signé une nouvelle collaboration pour la découverte de nouveaux médicaments visant de nouveaux antagonistes de ROR-y. En contrepartie des prestations de recherche, la société Inventiva sera éligible à recevoir des paiements d'étapes au cours du développement clinique et de la commercialisation de ces médicaments ainsi que des redevances sur les ventes, dont les modalités sont indiquées dans la note 2.1.

Nous avons donc considéré la reconnaissance du chiffre d'affaire lié à ces contrats de collaboration comme un point clé de l'audit, en raison de leur complexité et de leur importance significative dans les comptes de la société.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Notre approche d'audit sur la reconnaissance du chiffre d'affaires a consisté, pour ces deux contrats de collaboration, à :

- examiner les procédures mises en œuvre par la société et prendre connaissance des contrôles clés identifiés, notamment ceux portant sur la réalisation et la facturation des prestations de recherche contractuelles ;
- analyser les dispositions contractuelles afin de corroborer le traitement comptable applicable ;
- apprécier le respect des conditions de comptabilisation des prestations facturées en fonction de leur nature ;
- apprécier la conformité du traitement comptable retenu avec les règles comptables françaises et la pratique du secteur.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.1 et 2.3.8 de l'annexe aux comptes annuels.

Évaluation du produit du Crédit d'Impôt Recherche « CIR » de l'exercice écoulé

Notes 2.4.4 et 2.6.8 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

La société bénéficie depuis son premier exercice fiscal du Crédit d'Impôt Recherche « CIR ». En tant que PME au sens de la réglementation communautaire, la société est éligible au remboursement anticipé des créances de CIR.

En 2017, comme indiqué dans la note 2.4.4, la société a perçu le remboursement de la créance de CIR de l'année 2016 pour un montant de 3,7 millions d'euros (après imputation de l'impôt sur les sociétés dû). La société demandera courant 2018 le paiement anticipé, au titre du régime des PME communautaires conformément aux textes en vigueur, de la créance de CIR 2017 qui s'élève à 4,2 millions d'euros.

Compte tenu de l'importance du CIR dans les ressources financières de la société, nous avons considéré que l'évaluation du produit de CIR de l'exercice écoulé constitue un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Notre approche d'audit sur l'évaluation du produit de CIR de l'exercice écoulé a consisté à :

- examiner les procédures mises en œuvre par la société pour évaluer le montant du CIR et prendre connaissance des contrôles identifiés, notamment ceux portant sur l'éligibilité des projets de recherche au CIR, le respect des critères d'évaluation des coûts internes éligibles au CIR et l'identification des agréments réglementaires des sous-traitants de recherche ;
- prendre connaissance des rapports que la société obtient de ses experts pour s'assurer de la conformité de son CIR aux règles fiscales en vigueur ;

- analyser les critères retenus par la société dans l'évaluation du CIR de l'exercice écoulé, notamment ceux relatifs à l'éligibilité des projets de recherche au CIR et à l'évaluation des coûts internes éligibles.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.4.4 et 2.6.8 de l'annexe aux comptes annuels.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du code de commerce

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation du commissaire aux comptes

Nous avons été nommés commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A. par votre Assemblée générale du 23 août 2012.

Au 31 décembre 2017, nous étions dans la 6^{ème} année de notre mission sans interruption, dont une année depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la

capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Le commissaire aux comptes,

Paris, La Défense, 6 mars 2018
KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud
Associé

7.1.4 Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours des cinq derniers exercices

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
I. Situation financière en fin d'exercice						
a) Capital social	101 300	101 300	101 300	101 300	101 300	164 445
b) Nombre d'actions émises	100 300	0	0	0	0	5 706 577
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	0	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	6 520 816
b) Bénéfices avant impôts, amortissements et provisions	4 212 529	8 059 985	5 879 513	3 143 041	3 368 361	-13 652 900
c) Impôts sur les bénéfices	2 985 890	-82 465	-1 828 083	-3 138 469	-3 713 455	-4 753 429
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	780 392	6 958 132	6 501 852	5 144 194	5 595 737	-10 135 461
e) Montant des bénéfices distribués	0	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	-2
b) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	8	69	65	51	56	-2
c) Dividende versé à chaque action	0	0	0	0	0	0
IV. Personnel						
a) Nombre de salariés	82	92	104	106	108	109
b) Montant de la masse salariale	1 823 758	5 256 852	5 610 552	6 047 174	6 366 574	6 357 485
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	2 518 217

7.1.5 Informations sur les délais de paiement des clients et des fournisseurs

Les dettes fournisseurs sont décomposées par date d'échéance :

	Libellé	Echues	A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	TOTAL
31/12/2017	Fournisseurs	304 125	2 553 368	222 327	-	2 471 570
	Fournisseurs - Factures non parvenues	-	431 358	-	-	431 358
	TOTAL	304 125	2 984 726	222 327	-	3 511 178

	Libellé	Echues	Non échues			TOTAL
			A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	
31/12/2016	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

Les deux tableaux ci-après présentent un détail des factures reçues non réglées à la date de clôture 2017 dont le terme est échu :

Fournisseurs

	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice 2017 dont le terme est échu					
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard 90 jours	Retard sup 90 jours
Facture	1	7 875	0	7 875	0	0
Montant total des achats HT de l'exercice		20 889 496	20 889 496	20 889 496	20 889 496	20 889 496
%	1	0,04%	0,00%	0,04%	0,00%	0,00%

Les deux tableaux ci-après présentent un détail des factures émises non réglées à la date de clôture 2017 dont le terme est échu :

Clients

	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice 2017 dont le terme est échu					
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours	Retard sup 90 jours
Facture	1	36	36	0	0	0
Montant total du chiffre d'affaires HT de l'exercice		6 520 816	6 520 816	6 520 816	6 520 816	6 520 816
%	1	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

7.2 Rapport sur les conventions réglementées

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée Générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Mesdames, Messieurs,

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 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 R225-30 du code de commerce, nous avons été informé que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC ») :

- Personne concernée : Monsieur Frédéric Cren, Président du Conseil d'administration et Directeur Général ;
- Convention autorisée par l'assemblée générale ordinaire annuelle du 18 juin 2013 ;
- Nature, objet et modalités : convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises en date du 27 juillet 2012 avec prise d'effet au 1er septembre 2012. Convention permettant au Président du Conseil d'administration et Directeur Général de bénéficier d'une indemnisation, en cas de cessation de ses fonctions de Président et Directeur Général. Ce contrat ne pourra être rompu avant le terme du mandat social du Président Directeur Général ;
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de s'assurer de la présence du Président Directeur Général au sein de la société, en le faisant bénéficier d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social.

Conventions et engagements approuvés au cours de l'exercice écoulé

Nous avons par ailleurs été informé de l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale du 29 mai 2017, sur rapport spécial du commissaire aux comptes du 21 avril 2017.

Paris, La Défense, 6 mars 2018
KPMG Audit
Département de KPMG S.A.
Jean Gatinaud

Associé

7.3 Projets de résolutions relatives aux délégations financières proposées à l'Assemblée Générale mixte du 28 mai 2018

Les résolutions d'émission proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018 sont synthétisées ci-dessous :

<i>Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 28 mai 2018</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, 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	Seizième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 130.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros	Augmentation de capital : 130.000 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, conformément aux	Dix-septième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 110.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		Se référer au (1) ci-dessous

Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018	Résolution	Durée de validité à compter du 28 mai 2018	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission
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					
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par placements privés visés à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Dix-huitième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 110.000 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) ci-dessous
Autorisation consentie au Conseil d'Administration en cas d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offres au public ou par placements privés, pour fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale, dans la limite de 10 % du capital, conformément aux dispositions de l'article L.225-136 du Code de commerce	Dix-neuvième résolution	26 mois	10% du capital social par période de 12 mois à compter du 28 mai 2018		Se référer au (2) ci-dessous

Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018	Résolution	Durée de validité à compter du 28 mai 2018	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission
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, 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, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingtième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 110.000 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, d'augmenter le nombre de titres à émettre, conformément aux dispositions des articles L.225-135-1 et R.225-118 du Code de commerce	Vingt-et-unième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la vingtième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	15 % de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale
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	Vingt-deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 110.000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 80.000.000 euros		

<i>Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018</i>	<i>Résolution</i>	<i>Durée de validité à compter du 28 mai 2018</i>	<i>Montant nominal maximum</i>	<i>Montant nominal maximum commun</i>	<i>Modalités de détermination du prix d'émission</i>
d'offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-148, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce					
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en rémunération d'apports en nature dans la limite de 10% du capital social hors le cas d'une offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-147, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-troisième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la vingtième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois)	Augmentation de capital : 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 30.000.000 euros		
Autorisation à donner 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	Vingt-quatrième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 3.000 euros	Augmentation de capital : 130.000 euros	Se référer au (4) ci-dessous

Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018	Résolution	Durée de validité à compter du 28 mai 2018	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission
les conditions prévues aux articles L. 3332-18 et suivants du Code du travail, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, conformément 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					
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes, conformément aux dispositions des articles L.225-129-2 et L.225-130 du Code de commerce	Vingt-cinquième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 20.000 euros		
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou à certains mandataires sociaux, conformément aux articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce	Vingt-sixième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5 % du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'Administration		
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	Vingt-septième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5 % du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration	Augmentation de capital : 130 000 euros	Se référer au (4) ci-dessous

Résolutions proposées à l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2018	Résolution	Durée de validité à compter du 28 mai 2018	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission
souscription, conformément aux articles L.225-177 et suivants du Code de commerce,					
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	Vingt-huitième résolution	18 mois	600.000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6.000 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, conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-neuvième résolution	18 mois	600.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise Augmentation de capital : 6.000 euros		Se référer au (6) ci-dessous

- (1) *Le prix d'émission sera déterminé comme suit : (i) le prix d'émission des actions à émettre dans le cadre de la présente résolution sera au moins égal au minimum autorisé par la législation en vigueur (à ce jour, la moyenne pondérée des cours de trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant la fixation du prix de souscription de l'augmentation de capital, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.*
- (2) *Il sera proposé à l'AGM du 28 mai 2018 de déléguer au Conseil d'Administration sa compétence à l'effet de fixer librement le prix d'émission des titres, conformément aux conditions suivantes : (a) 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% et (b) le prix d'émission des valeurs mobilières autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (a) ci-dessus.*
- (3) *(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.*
- (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 14ème 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 2018 sera déterminé par le Conseil d'Administration au jour de l'émission dudit BSA 2018 en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera en tout état de cause au moins égal à 8 % de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2018 par le Conseil d'Administration aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs.*
- (6) *Le prix de souscription est déterminé par le Conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE 2018 et, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé, devra être au moins égal à la plus élevée des valeurs suivantes : (i) la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2018 par le Conseil d'Administration ; (ii) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSPCE 2018 concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE 2018; étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE 2018, le Conseil d'Administration ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites.*

Glossaire

a-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.

IVA 336 : odiparcil

IVA 337 : lanifibranor

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.

Oncogénèse : l'oncogénèse 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 épaississement 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.

8 Tables de concordance

8.1 Table de concordance du document de référence

La présente table de concordance reprend les principales rubriques prévues par l'Annexe I du Règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004 (le « Règlement ») et renvoie aux sections et éventuellement aux sous-sections du présent document où sont mentionnées les informations relatives à chacune de ces rubriques.

Rubriques	Chapitres	Pages
1. Personnes responsables		
1.1. Indication des personnes responsables	6.4.1	292
1.2. Déclaration des personnes responsables	6.4.1	292
2. Contrôleurs légaux des comptes		
2.1. Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes	6.5	293
2.2. Information de la démission des contrôleurs légaux des comptes	6.5	293
3. Informations financières sélectionnées		
3.1. Informations historiques	Chiffres clés	11-12
3.2. Informations intermédiaires	N/A	
4. Facteurs de risques	2	84-117
5. Informations concernant l'émetteur		
5.1. Historique et évolution de la Société	Historique de la société, 6.3.1.1	13-15 283
5.2. Investissements	4.4.6.2	184-186
6. Aperçu des activités		
6.1. Principales activités	1.1	16-61
6.2. Principaux marchés	1.1.3	22-24
6.3. Évènements exceptionnels	1.1, 4.1	16-60 161-166
6.4. Dépendance éventuelle aux brevets, licences, contrats industriels, commerciaux, ou financiers, ou aux nouveaux procédés de fabrication	1.2, 2.1.3.3	61-75 98-100
6.5. Position concurrentielle	1.1.3	22-24

Rubriques	Chapitres	Pages
7. Organigramme		
7.1. Description sommaire	N/A	
7.2. Liste des filiales importantes	N/A	
8. Propriétés immobilières, usines et équipements		
8.1. Immobilisation corporelle importante existante ou planifiée	5.2.1	255-257
8.2. Question environnementale pouvant influencer l'utilisation des immobilisations corporelles	5.2.1	255-257
9. Examen de la situation financière et du résultat		
9.1. Situation financière	4.1, 4.3	161-166 175-178
9.2. Résultat d'exploitation	4.2	166-174
10. Trésorerie et capitaux		
10.1. Capitaux de l'émetteur	4.4	178-187
10.2. Source et montant des flux de trésorerie	4.4.6	182-187
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	4.4.3	170-181
10.4. Information concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sur les opérations de l'émetteur	4.4.1	179
10.5. Sources de financement attendues	4.4.6	181-186
11. Recherche et développement, brevets et licences	1.2	61-75
12. Information sur les tendances		
12.1. Principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice	4.5	187
12.2. Tendances connues, incertitudes ou demandes ou engagements ou événements raisonnablement susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur	N/A	
13. Prévisions ou estimations du bénéfice	N/A	
14. Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction Générale		
14.1. Organes d'administration et de direction	3.1.1	118-124
14.2. Conflit d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction	3.4.2	135
15. Rémunérations et avantages		
15.1. Montant de la rémunération versée et avantages en nature	3.5.2, 3.5.3	145-153

Rubriques	Chapitres	Pages
15.2. Montant total des sommes provisionnées ou constatées aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	3.5.3	148-153
16. Fonctionnement des organes d'administration et de direction		
16.1. Date d'expiration des mandats actuels	3.1.2	125
16.2. Contrats de service liant les membres des organes d'administration	3.4.2	135
16.3. Informations sur le Comité d'Audit et le Comité des Rémunérations	3.2.2, 3.2.3	128-131
16.4. Déclaration relative au Gouvernement d'Entreprise	3.4.1, 3.4.2	133-135
17. Salariés		
17.1. Nombre de salariés	5.1.1	249
17.2. Participations et stock-options	6.2.2, 6.2.3	276-279
17.3. Accord prévoyant une participation des salariés au capital de l'émetteur	5.1.3, 6.2.3	251-252 279-281
18. Principaux actionnaires		
18.1. Actionnaires détenant plus de 5 % du capital social et des droits de vote	6.1.2	269
18.2. Existence de droits de vote différents	6.1.3	270
18.3. Contrôle de l'émetteur	6.1.4	270-271
18.4. Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle	6.1.4	270-271
19. Opérations avec les apparentés	7.2	341-342
20. Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur		
20.1. Informations financières historiques	4.6.1	187
20.2. Informations financières pro forma	N/A	
20.3. États financiers	4.6.2	189-247
20.4. Vérification des informations financières annuelles	4.7	248
20.5. Date des dernières informations financières vérifiées	31/12/2017	
20.6. Informations financières intermédiaires et autres	N/A	
20.7. Politique de distribution des dividendes	6.1.5	271
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	2.1.6	109
20.9. Changement significatif de la situation commerciale ou	N/A	

Rubriques	Chapitres	Pages
financière		
21. Informations complémentaires		
21.1. Capital social	6.1.1	268
21.2. Acte constructif et statuts	6.3.1	283-291
22. Contrats importants	1.3	76-83
23. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclaration d'intérêts	N/A	
24. Documents accessibles au public	6.3.2	292
25. Informations sur les participations	N/A	

8.2 Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale

Le présent document de référence comprend tous les éléments du rapport de gestion du conseil d'administration de la Société tels que requis notamment par les articles L. 225-100 et suivants et L. 232-1II, du Code de commerce. Sont présentés ci-après les références aux paragraphes du présent document de référence correspondant aux différentes parties du rapport de gestion tel qu'arrêté par le conseil d'administration de la Société.

Le présent document de référence constitue également le rapport financier annuel de la Société. Afin de faciliter la lecture du présent Document de référence, la table de concordance ci-après permet d'identifier les informations qui constituent le rapport financier annuel (« RFA ») devant être publié par les sociétés cotées conformément aux articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
1. COMPTES SOCIAUX EN NORMES FRANCAISES	RFA	7.1.2
2. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises	RFA	7.1.3
3. COMPTES SOCIAUX EN NORMES IFRS	RFA	4
4. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables IFRS	RFA	4.7
5. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	RFA	6.4
6. RAPPORT DE GESTION		

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
6.1. Informations sur l'activité de la Société		
Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la société, de chaque filiale et du groupe <i>Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce</i>		7.1.1
Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe <i>Art. L. 233-26, L. 225-100-1, al.1 du Code de commerce</i>	RFA	4.1 - 4.4
Évolution 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>		4.5
Des indicateurs clés de nature financière et non financière ayant trait à l'activité spécifique de la société notamment des informations relatives aux questions d'environnement et de personnels. <i>Art. L. 225-100-1 et L. 223-26, du Code de commerce</i>	RFA	5.1 – 5.2
Évènements post-clôture de la société et du groupe <i>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</i>		4.5
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. 225-100-1, et L. 223-26 du Code de commerce</i>	RFA	2.1.4
Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe. Des indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et la présentation des mesures que prend l'entreprise pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité <i>Art. L.225-100-1 al. 3 et al.4 du Code de commerce</i>	RFA	2.1
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>		1.1 et 1.2
Les principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. <i>Art L. 225-100-1 al.5 du Code de commerce</i>		2.2
6.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société		

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
Répartition et évolution de l'actionnariat <i>Art. L. 233-13 du Code de commerce</i>		6.1.2
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	6.1.7
État de la participation des salariés au capital social <i>Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce</i>		6.1.2, 6.3.4
Mention des ajustements éventuels :		
- pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions		6.3.4
- 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>		6.1.5
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>		7.2.5
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles <i>Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce</i>		N/A
6.3. Informations RSE de la société		

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités		5.1, 5.2, 5.3
Information sur les activités dangereuses <i>Art. L. 225-102-2 du Code de commerce</i>		N/A
Indiquer dans une rubrique « économie circulaire » <i>Art. R 225-105-1 modifié du Code de commerce</i>		5.2.3
- les engagements en faveur de la lutte contre le gaspillage alimentaire,		5.2.3
- des informations supplémentaires sur la gestion et la valorisation des déchets,		5.2.3
- les postes significatifs d'émission de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité, notamment par l'usage des biens et services produits		5.2.4